Heterotope Herztransplantation beim Hund: Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung der Abstoßung nach immunsuppressiver Monotherapie mit Azathioprine oder Antilymphocytenserum

Emmeram Gams

1971

Aus der Herzchirurgischen Abteilung an der Chirurgischen Klinik
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. W. Klinner

Heterotope Herztransplantation beim Hund: Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung der Abstoßung nach immunsuppressiver Monotherapie mit Azathioprine oder Anti-lymphocytenserum.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Emmeram Gams
aus
Dietramszell

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München
Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Sebening
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Klinner
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 27.7.1971

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. EINLEITUNG	1
I. Herztransplantationen am Menschen	1
II. Geschichte der experimentellen Herztransplantation	2
III. Begründung der eigenen Versuche	4
B. METHODIK	6
I. Operationsmethode und Versuchsmaterial	6
1. Vorgehen im einzelnen Versuch	6
2. Verwendetes Tiermaterial	9
II. Messungen und Meßmethoden	11
1. EKG	11
2. Blutbild	11
3. Enzymaktivitäten	12
4. Pathologische Untersuchungen	12
5. Berechnungen von Mittelwert, Streuung und Signifikanz	13
C. ERGEBNISSE	15
I. Auswahl der Versuchstiere	15
II. Funktionsdauer der Transplantate	16
III. EKG	18
1. Quantitative Auswertung	18
2. Qualitative Auswertung	2o
IV. Blutbildwerte	23
1. Weißes Blutbild	23
2. Rotes Blutbild	28
3. Thrombocyten	3o
V. Enzymaktivitäten	3o
1. CPK-Aktivitäten	3o

Seite

2. LDH-Aktivitäten 32
3. MDH-Aktivitäten 35
4. GOT-Aktivitäten 35
5. GPT-Aktivitäten 37
6. ALD-Aktivitäten 39

VI. Pathologische Untersuchungen 39
1. Makroskopische Untersuchungen 39
2. Herzgewichtszunahmen 41
3. Histologische Untersuchungen 42

D. DISKUSSION 43

I. Überlegungen zur Methodik 43
1. Zur Transplantationstechnik 43
2. Zu den angewendeten Meßmethoden 47
a) EKG 47
b) Enzymaktivitäten 47

II. Funktionszeiten und immunsuppressive Behandlung der Transplantate 49
1. Zur Auswahl der Versuche 49
2. Erfolge der immunsuppressiven Behandlungsmethoden 5o

III Die Diagnose der Abstoßung mit Hilfe von EKG-Registrierungen, Blutbildbestimmungen und Enzymaktivitätsmessungen und die Beeinflussung dieser Parameter durch Operation und Therapie 55
1. EKG 55
2. Blutbild 57
3. Enzymaktivitäten 62
- CPK 64

Seite

- LDH 64
- MDH 66
- GOT 66
- GPT 67
- ALD 67

E. ZUSAMMENFASSUNG 69
F. TABELLEN 71
G. LITERATURVERZEICHNIS 94

A. EINLEITUNG

1. Herztransplantationen am Menschen

Als im Dezember 1967 einem Menschen zum ersten Mal das Herz eines anderen Menschen verpflanzt wurde, schien es völlig vergessen zu sein, daß bereits drei Jahre vorher J.D. Hardy eine Operation durchgeführt hatte, die größere Aufmerksamkeit verdient hätte: Er hatte einem Menschen das Herz eines Schimpansen implantiert und damit die erste und zugleich xenogene Herztransplantation, d.h. Transplantation zwischen verschiedenen Species von Lebewesen, durchgeführt (64). Allerdings konnte das Affenherz den Kreislauf des Patienten nur wenige Stunden aufrechterhalten.

So verstrichen verständlicherweise einige Jahre, ehe man es wieder wagte, einem Menschen ein Herz zu übertragen. Nach den guten Ergebnissen, die C.N. Barnard (9,1o,11) mit seinen Patienten aufweisen konnte, wurden 1968 in allen Teilen der Welt Herztransplantationen am Menschen durchgeführt (11, 12, 3o, 42, 43, 44, 62, 99, 1oo). Im September 197o hatten von 165 transplantierten Patienten 26 mehr als ein Jahr gelebt (95). Inzwischen konnten insgesamt 9 Patienten den zweiten Jahrestag der Operation begehen (144). Die häufigste Todesursache von 88 Kranken nach Transplantation war mit 37 °/o die Abstoßung des transplantierten Herzens. Die übrigen Patienten starben an unmittelbaren Komplikationen wie Herz- und Nierenversagen, an Infektionen und toxischen Erscheinungen, die durch die starke Immunsuppression verursacht waren (144). Auch Zweittransplantationen konnten bei einigen Patienten das Leben nur um mehrere Stunden verlängern (44, 74).

Die bisherigen Menschenherztransplantationen zeigen, daß es verfrüht wäre, die Herztransplantation als eine klinische Routinetherapie zu bezeichnen. Es wird im Gegenteil offenbar, daß noch Probleme der rechtzeitigen Erkennung einer Abstoßung und der Immuntherapie bestehen (182), die in der fast 7o-jährigen Geschichte der experimentellen Herztransplantation noch nicht gelöst wurden.

II. Geschichte der experimentellen Herztransplantation

Die experimentelle Herztransplantation reicht bis in das Jahr 1905 zurück. Damals anastomosierten A. Carrel und C.C. Guthrie (32) in ihrem berühmt gewordenen Versuch ein Hundeherz mit der Arteria carotis communis und der Vena jugularis externa eines anderen Hundes. Sie berichten, daß das Herz zwei Stunden geschlagen habe und als Ursache des Mißerfolges geben sie Thrombenbildung in den Vorhöfen des Transplantates an.

Weitere Versuche folgen 1933 von F.C. Mann und Mitarbeitern (107), die die Methode der cervikalen Herztransplantation so vereinfachten, daß sich viele Autoren in der Folgezeit daran hielten: F. C. Mann verwendete in seinen Experimenten nicht mehr die Lungenvenen und Hohlvenen des Spenderherzens, sondern nur noch die Aorta und die Pulmonalarterie zur Anastomosierung. In seinen Arbeiten bezeichnet er die Überdehung des Herzens als Hauptursache des Herzversagens.

1948 schließen sich Experimente russischer Wissenschaftler an, zunächst mit Froschherzen, dann mit Hundeherzen. N.P. Sinitsyn (152) entwickelt vier verschiedene heterotope Transplantationsmethoden, von denen eine hervorzuheben ist: Durch Verbindung von proximalem Art.carotis- Stumpf des Empfängers mit der Lungenvene des Spenders und durch Anstomosierung des distalen Art.carotis-Endes mit der Aorta des Spenders unterbricht das transplantierte Herz den Kreislauf des Empfängers nicht mehr, sondern ist ihm zwischengeschaltet.

S.A. Wesolowsky und F.J. Fenessey (170) beschreiben 1953 cervikale Herztransplantationen an Hunden. Ohne immunsuppressive Therapie schlagen die Herzen 6-8 Tage. Ein Jahr später führen A.A.Luisada und E.Marcus (103) die ersten Experimente mit Immunsuppression an Halsherztransplantaten durch. Die mit Cortisol behandelten Herzen schlugen jedoch nicht länger als unbehandelte.

In der folgenden Zeit werden von mehreren Autoren Versuche unternommen, die sich mit der Herzkonservierung (20, 24, 29, 40, 89, 98, 99, 104, 106)

und dem Myacardstoffwechsel während und nach totaler Ischämiezeit befassen (17, 18, 26, 57, 61, 69, 82, 117, 119, 147, 172). Preservationsmethoden bei Hypothermie in + 4 Grad C gekühlter physiologischer Kochsazllösung (98, 99, 146) sowie in + 4 Grad gekühlter Tyrodelösung (8o, 89), ferner bei hypothermer Perfusion der Coronargefäße (24, 89) und schließlich auch bei hyperbarer Oxygenation (2o, 29, 1o4, 1o6) werden erprobt.
1959 wird von W.R. Webb et al. (168) die erste orthotope Herztransplantation am Hund durchgeführt. Die von ihm beschriebene Methode, die Lungenvenen und die Hohlvenen einzeln zu anastomosieren, konnte sich nicht durchsetzen. Erst ab 196o erscheinen Berichte über eine erfolgreiche Immunsuppression bei der heterotopen Herztransplantation am Hund. 1963 erzielen C.Chiba et al.(34) nach Azathioprinbehandlung eine Verlängerung der Lebenszeit bis zu maximal 4o Tagen, K. Reemtsma und Mitarbeiter (128, 129) bis zu maximal 32 Tagen, nach Amethopterinanwendung bis höchstens 27 Tagen. Im Jahre 1965 veröffentlichen H.C. Stansel und E.O. Terino (157) ihre Ergebnisse mit einer heterotopen Transplantationsmethode an die Aorta abdominalis eines Empfängerhundes. Die Herzen schlugen bis zu 36 Tagen, wenn sie mit Azathioprin behandelt wurden.
Fast zur gleichen Zeit konnten auch die ersten Erfolge mit der Immunsuppression bei orthotop transplantierten Hunden erzielt werden. D.A. Blumenstock et al. (21) beschreiben verlängerte Lebenszeiten nach Methotrexatebehandlung. R.R. Lower und Mitarbeiter (93, 97, 1o2) entwickeln die heute übliche Methode der orthotopen Herztransplantation, nach der die beiden Vorhöfe, Art. pulmonalis und Aorta von Empfänger und Spender miteinander anastomosiert werden. Dieselben Autoren berichten über transplantierte Hunde, die nach Imureltherapie und Prednisolongaben länger als 25o Tage lebten (93). J.P. Cachera et al. (27, 28) verwendeten 1969 als erste als Antilymphocytenserum (= ALS) in Kombination mit Imurel und Prednisolon als Immunsuppressivum bei Hundeherztransplantationen. Die Abstoßung konnte maximal um mehr als 16o Tage hinausgeschoben werden.

III. Begründung der eigenen Versuche

Experimente über die physiologischen Verhältnisse an abdominal transplantierten Hundeherzen (146) und Pilotversuche zur cervikalen und orthotopen Herztransplantation (11o, 145) hatten zufriedenstellende Anfangserfolge gezeigt. Im Institut für Chirurgische Forschung der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. W. Brendel) konnten die Lebenszeiten von Hundenierentransplantaten mit Hilfe von selbst hergestelltem ALS verlängert werden (12o, 121, 125). Nachdem J.P. Cachera und seine Mitarbeiter (27, 28) ALS und Azathioprin in Kombination verwendet hatten, erschien es interessant zu wissen, ob auch eine alleinige Therapie mit dem bis dahin meist gebrauchten Immunsuppressivum Azathioprin[1] oder mit dem erfolgversprechenden ALS die Abstoßung von Herztransplantaten verhindern können.

In zwei weiteren Versuchsreihen sollte festgestellt werden, ob man durch eine Immuntoleranz, die man gegen Immunglobulin-G (=IgG) eines normalen Pferdeserums induziert hatte (84), in der Lage sei, die Lebensdauer von transplantierten Hundeherzen zu verlängern, nachdem derartiges bisher nur an Hauttransplantaten von Mäusen nachgewiesen werden konnte (E.M. Lance und D.W. Dresser (83); R.J. Howard et al. (68)). Die ersten Toleranzversuche hatten zunächst gezeigt, daß bei neugeborenen Individuen viel eher eine Toleranz gegen Antigene zu erzeugen war als bei erwachsenen Lebewesen (37, 5o, 63, 148, 155). Doch D.W. Dresser (53), H.N. Claman (38) und D.W. Dresser und G. Gowland (52) war es möglich, auch bei erwachsenen Nagetieren eine Toleranz zu induzieren. Schließlich gelang es W. Land et al. (84), sogar erwachsene Hunde gegen Pferde-Immunglobulin (=PIgG) tolerant zu machen. Bei unseren Versuchen an diesen Hunden gingen wir von der Erwartung aus, daß durch die infolge Toleranz verminderte Antikörperbildung gegen Antilymphocytenglobulin (=ALG) die immunsuppressive Wirkung dieses Globulins verstärkt wird, ferner daß immunologische Reaktionen gegen ALG wie z.B. anaphylaktischer Schock oder Serumkrankheiten (76, 84, 123, 124)

1 "Imurel", Fa. Borroughs, Wellcome + Co.

bei toleranten Tieren verhindert werden können.
Weil wir in erster Linie das Verhalten des Transplantates bei Abstoßung beobachten wollten, hielten wir die heterotope Transplantation an den Hals eines Empfängerhundes für geeignet, um bei unterschiedlicher Immunsuppresion und mit Hilfe mehrerer diagnostischer Parameter den Zeitpunkt des Funktionsverlustes möglichst früh zu erkennen.

B. METHODIK

I. Operationsmethode und Versuchsmaterial

1. Vorgehen im einzelnen Versuch

Es wurden jeweils zwei Hunde, von denen das Empfängertier zwischen 7 und 35 kg und der Spenderhund zwischen 1,5 und 7 kg wogen, mit durchschnittlich 25 mg Pentobarbital[1] pro kg Körpergewicht narkotisiert und endotracheal intubiert. Der Spender erhielt zugleich Succinyldicholin[2] zur Relaxation und wurde durch eine Starlingpumpe mit Zimmerluft und O_2 beatmet. Der Empfänger wurde nur bei Bedarf künstlich beatmet.

Zur Entnahme des Spenderherzens wurde der Thorax im Bett der 5. Rippe links eröffnet, dann wurden die 4. und 5. Rippe herausgenommen, um nach Entfernung des Pericards mehr Raum zur Präparation der großen Gefäße zu gewinnen. Sobald die linke Art.pulmonalis und die Lungenvenen der linken Seite freigelegt waren, wurde nach Ligierung dieser Gefäße die linke Lunge entfernt. Jetzt konnte man die Äste des Aortenbogens, die rechte Art.pulmonalis, die beiden Hohlvenen und die Vena acygos freilegen und umschlingen. Nach dem das Tier mit 2,5 mg Heparin pro kg Körpergewicht heparinisiert war, wurde das Herz excidiert, wobei die Äste des Aortenbogens möglichst distal durchtrennt wurden. Das Herz wurde anschließend möglichst schnell in physiologischer Kochsalzlösung bei + 4 Grad C unter vorsichtigem Ausdrücken gekühlt und nach zwei Minuten in eine frische Lösung von gleicher Temperatur gegeben, wie es von R.R. Lower (4o) vorgeschlagen wurde. Währenddessen ligierte man die rechten Lungenvenen, die Hohlvenen samt der Vena acygos und die Aorta thoracica und schnitt durch das geöffnete Herzohr einen Defekt in das Vorhofseptum (1o7). Das Herz blieb insgesamt 1o Min. in der gekühlten NaCl-Lösung, wurde gewogen und dann anastomosiert.

1 "Nembutal", Fa.Dtsch.Abbott GmbH.
2 "Pantolax", Fa. Dr.Reiss, Berlin

Gleichzeitig mit der Entnahme des Spenderherzens wurde der Empfänger präpariert. Nach einem 1o - 15 cm langen Bogenschnitt an der linken Halsseite des Empfängers wurden die Vena jugularis externa und die Arteria carotis communis sinistra freigelegt. Bei der ersten Hälfte der Versuchshunde wurde der distale Stumpf der Arterie unterbunden, bei den letzten 3o Empfängerhunden dagegen der procimale Stumpf. An der Vene wurden im Abstand von etwa 12 cm zwei Tourniquets festgezogen.
Bei der Transplantation selbst richteten wir uns nach der von F.C.Mann et al. (1o7) angegebenen Technik. Zur venösen Anastomose wurden der Truncus pulmonalis des Spenderherzens und eine dem Lumen der Pulmonalisbifurkation angepaßte Seitöffnung der Vena jugularis externa des Empfängers vereinigt. Diese End-zu-Seit-Verbindung wurde mit 5-O-Mersilenfäden[1] genäht. Die arterielle Anastomose, eine End-zu-End-Verbindung zwischen dem proximalen (Abb. 1a) oder dem distalen Stumpf der Arterie des Empfängers (Abb. 1b) und der Arteria subclavia oder dem Truncus brachiocephalicus des Spenders, wurde mit 6-O-Mersilenfäden hergestellt. Zuerst öffneten wir die venöse Anstomose, dann langsam die arterielle. Nachdem das Herz durch ein arterielles Gefäß des Aortenbogens entlüftet war, wurde dieser nicht zur Anastomose verwendete Ast ligiert. Daraufhin wurden in eine Extremitätenvene des Empfängers 3-4 ml 1o%-iges Calciumgluconat[2] und 5-15 ml Kaliumasparaginat[3] im Abstand von 6o-1oo Min. injiziert. Einige, vor allen sehr kleine Herzen begannen spontan zu schlagen, bei den meisten war aber eine Defibrillation durch Elektroschock erforderlich, evtl. unterstützt durch vorherige i.v.-Gaben von Katecholaminen.
Auf alle Transplantate nähten wir zwei epikardiale Elektroden, eine in die Mitte des rechten Ventrikels, die andere auf die Herzspitze an den linken Ventrikel, um eine für alle Transplantate gleiche Ableitung des

1 Fa. Ethikon GmbH., Hamburg-Glashütte
2 Fa. Sandoz
3 "Inzolen", Fa. Köhler

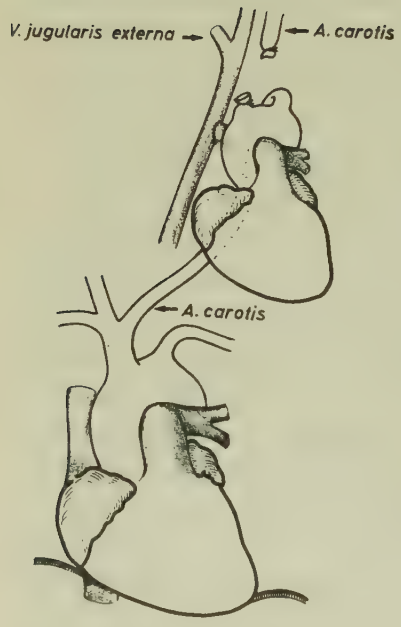

Abb. 1a

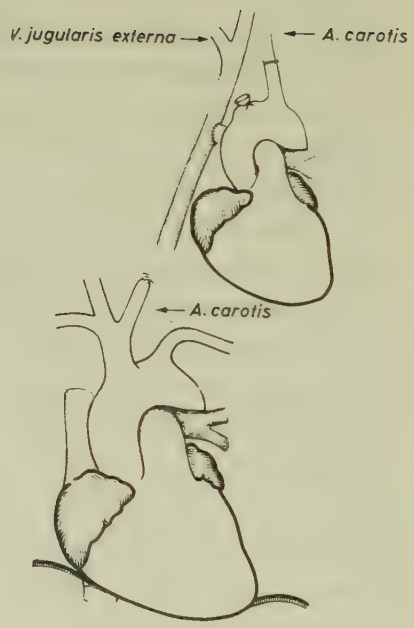

Abb. 1b

Die transplantierten Herzen sind in der oberen Bildhälfte dargestellt. Die Gefäße des Empfänger sind mit Pfeilen gekennzeichnet, in Abb. 1a wurde der proximale Stumpf der Art. carotis zur arteriellen Anstomose verwendet, in Abb. 1b der distale Stumpf.

EKGs zu gewährleisten. Das transplantierte Herz wurde in die subcutane Halstasche versenkt. Nachdem man sich vergewissert hatte, daß weder zu- noch abführende Gefäße geknickt waren, leitete man die beiden Elektrodenkabel dorsal vom Hautschnitt nach außen und verschloß die Wunde.

2. Verwendetes Tiermaterial

6o Bastardhunde beiderlei Geschlechts erhielten Spenderherzen zwischen 8,5 und 92 Gramm Gewicht. Von allen diesen Experimenten sind hier 26 beschrieben, die sich auf folgende Gruppen verteilen:

Gruppe A: 1o Hunde, die keine immunsuppressiven Medikamente erhielten und als Kontrolle dienten.

Gruppe B: 4 Hunde, die an den beiden ersten postoperativen Tagen mit je 1o mg Imurel pro kg Körpergewicht, an den folgenden Tagen mit je 2-3 mg pro kg Körpergewicht behandelt wurden. Wir verwendeten Imurel in Form von Tabletten zu 5o bzw. 1oo mg.

Gruppe C: 4 Hunde, die postoperativ mit einer Tagesdosis von 1 ml ALS bzw. o,4 ml ALG pro kg Körpergewicht behandelt wurden.

Gruppe D: 4 Hunde, die zur Sensibilisierung gegen ALG 6 Wochen vor der Transplantation und zur Immunsuppression nach der Transplantation dreimal in der Woche o,2 ml ALG pro kg Körpergewicht erhielten. Diese Hunde wurden vor der Transplantation von W. Land et al.

(84) auf Antikörper gegen ALG untersucht und zeigten beim Antigeneliminationstest eine schnelle, d.h. immune Elimination des mit J^{131} markierten IgGs.

Gruppe E: 4 Hunde, die gegen IgG aus normalem Pferdeserum tolerant waren und ebenfalls 6 Wochen vor der Transplantation und nach der Transplantation dreimal wöchentlich mit o,2 ml ALG pro kg Körpergewicht behandelt wurden. Diese Tiere wurden vor der Transplantation mit Hilfe des Antigeneliminationstestes auf Toleranz geprüft und zeigten keine rasche, d.h. keine immune Elimination des mit J^{131} markierten IgGs (84).

Das für die Gruppen C, D und E gebrauchte ALS wurde im Institut für Chirurgische Forschung (Vorstand: Prof. Dr. W. Brendel) durch Immunisierung eines Pferdes mit Ductus-thoracicus-Zellen von Hunden nach dem von R. Pichlmayr angegebenen Verfahren (125) hergestellt. Aus dem größten Teil des ALS wurde von den Behringwerken in Marburg/Lahn ALG eluiert. Das in Gruppe C verwendete ALS bzw. ALG hatte einen Leukocytenagglutinationstiter gegen Hundeleukocyten von 1 : 1o24/2o48, der cytotoxische Titer gegen Hundelymphocyten betrug 1 : 4o96. Während das ALS einen Hämagglutinationstiter von 1 : 4 hatte, war beim ALG keiner feststellbar. Das ALG, das den Gruppen D und E verabreicht wurde, hatte leukagglutinierende Antikörper von 1 : 4o96, lymphocytotoxische Antikörper von 1 : 512 und hämagglutinierende Antikörper von 1 : 8/16. Außer den bereits erwähnten Medikamenten erhielten alle Hunde postoperativ Plasmaexpander[1] und Standardinfusionslösungen (o,9%-ige

1 "Makrodex", Fa. Knoll

NACl-Lösungen, 5°/o-ige Glucoselösungen) und täglich Antibiotika in Form von Chloramphenicol[1] (3o mg/kg Körpergewicht). Alle Tiere wurden unmittelbar nach der Operation simultan aktiv mit 1 ml SHL-Vaccine[2] und passiv mit 2 ml pro kg Körpergewicht SHL-Serum[3] subcutan gegen Staupeerreger geimpft.

II. Messungen und Meßmethoden

1. EKG

Unmittelbar nach Beendigung der Operation wurde mit Hilfe eines Siemens-Cardiomat-T von den beiden aufgenähten Elektroden ein EKG des transplantierten Herzens registriert. Dies wurde alle 24 Stunden vor den täglichen Injektionen und Infusionen wiederholt. Aus der jeweiligen Höhe der R-Zacke wurde die Spannung (= "Voltage") berechnet.

2. Blutbild

Bei allen Tieren bestimmten wir die Leukocytenzahl, die Hämoglobinkonzentration und mit Ausnahme der Gruppe D die Thrombocytenzahl und differenzierten das weiße Blutbild. Zur Leukocytenzählung wurde das Blut mit 1o°/o-iger Essigsäure in einer für 1,1 ml geeichten Pipette 1o-fach verdünnt, der Blutausstrich wurde nach der Methode von Pappenheim gefärbt. Die Hb-Messung erfolgte mit der optischen Cyanmethämoglobinmethode am Eppendorf-Photometer bei 378 mμ Lichtwellenlänge. Die Zählung der Thrombocyten wurde am normalen Lichtmikroskop bei 4o-facher Vergrößerung durchgeführt, nachdem man die gefüllte Zählkammer 15 - 3o Minuten in einem feuchten Gefäß belassen hatte. Alle Bestimmungen des Blutbildes wurden vor der Operation, in den Gruppen A, C, D und E täglich und in Gruppe B alle 48 Stunden nach der Operation vorgenommen; das Blut wurde zu diesem Zweck jeweils vor Verabreichen von Medikamenten und Infusionen aus einer Extremitätenvene abgenommen.

1 "Paraxin", Fa. Boehringerm Mannheim
2 "Candur-SHL"
3 "SHL-Serum", Behringwerke Marburg

3. Enzymaktivitäten

Zur Erfassung der Abstoßung sollte ein möglichst breites Spektrum von Enzymbestimmungen dienen. Wir führten vor der Operation (als Ausgangswert), unmittelbar danach, dann alle 24 Stunden Blutabnahmen zur Aktivitätsbestimmung im Plasma durch. Wie schon zur Blutbildbestimmung entnahmen wir Blut aus einer peripheren Vene.

Vor allen Aktivitätsmessungen wurde das Plasma nach Zentrifugieren 5 - 7 Tage bei - 25 Grad C eingefroren.

Im einzelnen stellten wir entsprechend den in den Biochemica-Testanleitungen der Fa. Boehringer, Mannheim angegebenen Verfahren die Aktivitäten folgender Enzyme fest:

Creatinphosphokinase (=CPK) nach der Methode von L.M. Tanzer und C. Gilvarg (161),

Lactatdehydrogenase (=LDH) nach der Methode von F. Wroblewski und J.S. La Due (178),

Malatdehydrogenase (=MDH) nach der Methode von R. Ordell, modifiziert von H.U. Bergmeyer (16),

Glutamatoxalacetattransaminase (=GOT) nach der Methode von A. Karmen (75),

Glutamatpyruvattransaminase (=GPT) nach der Methode von F. Wroblewski u. J.S. La Due (178),

Fructose-1,6-diphosphataldolase (=ALD) nach der Methode von G. Beisenherz (14).

4. Pathologische Untersuchungen

Die Entnahme des transplantierten Herzens erfolgte, wenn keine Kontraktionen mehr tastbar waren und die Spannung des EKGs bei Null anzeigte. Die Zeit von der Transplantation bis zur Entnahme bezeichneten wir als Funktions- oder Lebensdauer des Transplantates. Das Herz wurde nach Unterbindung der versorgenden Gefäße entfernt,

gewogen und seziert, anschließend in 10 %-igem Formalin fixiert. In 90 % der Fälle wurden die Empfängertiere mit Nembutal eingeschläfert, um Niere, Leber, Lunge und Herz des Empfängers histologisch zu untersuchen und eine Biopsie der Gehirn-, Herz- und Nierengefäße durchzuführen. Von den übrigen Empfängertieren wurde das Herz in einer Kurznarkose excidiert und die Hunde nach Abstoßung weiter beobachtet.

5. Berechnungen von Mittelwert, Streuung und Signifikanz

Die Mittelwerte wurden durch Summierung aller Einzelwerte und Division dieser Summe durch die Anzahl n der Einzelwertbestimmungen errechnet.

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \ldots\ldots}{n}$$

Die quadratische Streuung dieser Mittelwerte stellte sich dar als

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \frac{n}{n-1} \cdot \bar{x}^2$$

Der mittlere Fehler des Mittelwertes oder die Standardabweichung war dann gekennzeichnet als

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

Der t-Test nach Fischer für die Normalverteilung (sog. Student-Verteilung) wurde verwendet, wenn zwei empirische Mittelwerte, z.B. $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$, verglichen werden sollten.

$$p \triangleq t = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

p wurde aus einer Tabelle der t-Verteilung abgelesen.

Von unseren Ergebnissen wurden mittlere Lebenszeiten verschiedener Versuchsgruppen untereinander sowie die Mittelwerte von Enzymaktivitäten, von Lymphocyten und von Thrombocyten (= $\bar{x}_1$) mit den präoperativen Ausgangswerten, d.h. den Normalwerten (= $\bar{x}_2$), verglichen. Wenn $p < 0{,}05$ war, wurde der Unterschied als signifikant bezeichnet.

C. ERGEBNISSE

1. Auswahl der Versuchstiere

Im Rahmen dieser Arbeit werden von 6o Versuchen 26 beschrieben. Die restlichen konnten aus folgenden Gründen nicht in die Auswertung einbezogen werden:

- wegen Infektionen des Spender- oder Empfängertieres:
  - 12 Hunde (= 2o °/o) litten an Infektionen. Teils bestand eine Pneumonie, teils lagen sehr starke lokale Infekte vor, die in zwei Fällen zur Lösung der arteriellen Anastomosen führten. Diese Infekte traten bei 8 immunbehandelten und bei 4 Kontrolltieren auf.
  - 6 Empfängerhunde (= 1o °/o) waren vorgeschädigt, was sich innerhalb der ersten 12 bis 24 Stunden postoperativ manifestierte. Die Ursachen dazu waren sehr schlechte allgemeine und Ernährungszustände, die foudroyant verlaufende pulmonale Prozesse z.B. Staupeinfektionen begünstigten.
- wegen postoperativer technischer Komplikationen:
  - 6 Hunde (= 1o °/o) überlebten zwar, litten aber an Dezerebration, die in zwei Fällen sicher durch Hirnembolien hervorgerufen waren, in vier Fällen trotz Gehirnsektion nicht geklärt werden konnten.
  - In 4 Fällen (= 7 °/o) lag technisches Versagen vor, wobei zweimal eine Blutung aus der venösen Anastomose und einmal aus dem Vorhof nicht gestillt werden konnte. Im vierten Fall trat ein irreversibler Spasmus

der Vena jugularis externa auf, der den Abfluß aus dem transplantierten Herzen versperrte.

- Bei 3 Hunden (= 5 °/o) war das Transplantat nach der Operation ungenügend geschützt. Diese Hunde kratzten an der Halstasche oder drückten das Transplantat ab.
- In 2 Fällen (= 3 °/o) war das Spenderherz geschädigt, was einmal durch zu kräftiges Manipulieren während der Excision bedingt war, das andere Mal auf zu geringe Heparinisierung des Spenders zurückging.
- Bei 1 transplantiertem Herz (= 2 °/o) rupturierte der linke Ventrikel am 5. Tag nach der Operation. Es handelte sich um ein sehr kleines Herz von 8,5 gr Gewicht.

II. Funktionsdauer der Transplantate

Die Lebenszeiten der Transplantate sind im einzelnen in Tabelle 1a zusammengefaßt. Die mittleren Lebenszeiten innerhalb der 5 verschiedenen Gruppen ergeben folgende Werte:

In Gruppe A 6,8 ± o,8 Tage,
in Gruppe B 1o,5 ± 1,5 Tage,
in Gruppe C 16,o ± 3,8 Tage,

in Gruppe D 5,25 ± 1,o Tage,
in Gruppe E 8,25 ± 1,o Tage.

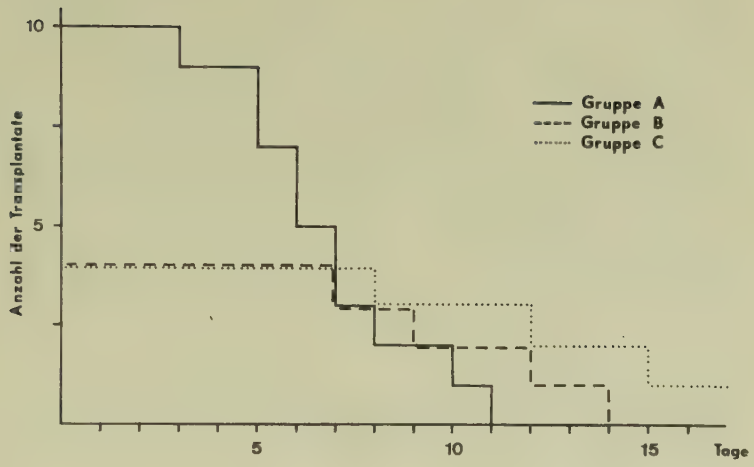

Abb. 2a: Funktionsdauer der einzelnen Transplantate in den Gruppen A, B und C. In Gruppe C überlebte ein Transplantat 29 Tage.

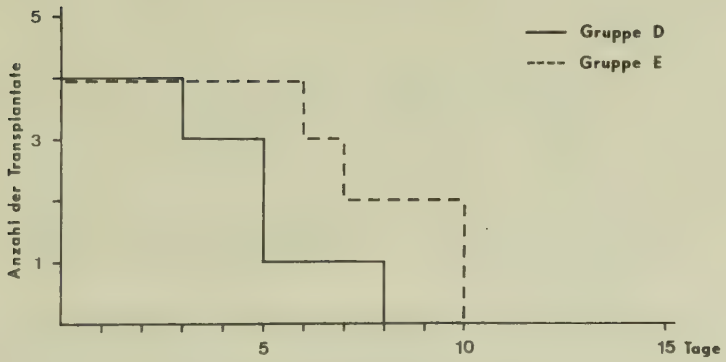

Abb. 2b: Funktionsdauer der einzelnen Transplantate in den Gruppen D und E.

Die Herztransplantate der immunsuppressiv behandelten Hunde aus Gruppe B und C weisen gegenüber den Transplantaten der unbehandelten Tiere aus Gruppe A eine deutlich verlängerte Funktionsdauer auf (Abb.2a; Tab.1b). Das mit 29 Tagen am längsten lebende Transplantat (Tab. 1a) gehörte zur Gruppe C der mit hoher Dosis ALG behandelten Hunde.
Ein Vergleich der Gruppen D und E zeigt, daß die gegen Pferde-IgG toleranten Hunden ein länger arbeitendes Transplantat trugen als die gegen ALG sensibilisierten Vergleichstiere der Gruppe D. Dagegen bestehen keine signifikanten Unterschiede der Lebenszeiten zwischen Gruppe A der unbehandelten Hunde einerseits und den Gruppen D und E andererseits (Abb.2b; Tab. 1c).

III. EKG

Das direkt vom Myokard abgeleitete EKG stellte einen wichtigen Nachweis für die Herzfunktion dar.

1. Quantitative Auswertung

   Aus der Spannung der R-Zacken wurden innerhalb der einzelnen Gruppen Mittelwerte berechnet. Um die operationsbedingten von den abstoßungsbedingten Spannungsänderungen unterscheiden zu können, wurden in Tabelle 2 und in den Abbildungen 3a und 3b die ersten 3 Tage nach der Operation getrennt von den letzten 7 bzw. 5 Tagen vor Abstoßung aufgetragen.

   In allen Gruppen außer der Gruppe B fällt die Spannung vom Zeitpunkt der Transplantation an ständig ab. In den ersten 3 Tagen nach Operation werden die Werte, die 1 Std. nach Transplantationen vorhanden waren, nicht mehr erreicht. Die Gruppen E und D (Abb. 3b) zeigen im Gegensatz zu den Gruppen A, B und C (Abb. 3a) eine rapide Abnahme der Höhe der R-Zacken.

   In den letzten 5 Tagen vor Abstoßung nehmen die "Voltage"-Mittelwerte der unbehandelten Transplantate fast linear von 9,29 mV bis zum Null-

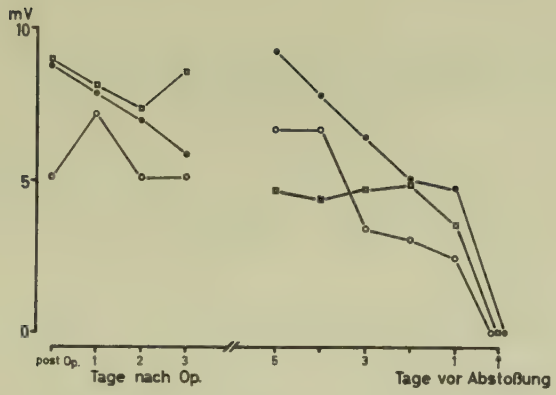

Abb. 3a: EKG-Spannung in den Gruppen A = ● , B = ○ , C = □ . ($\bar{x}$).

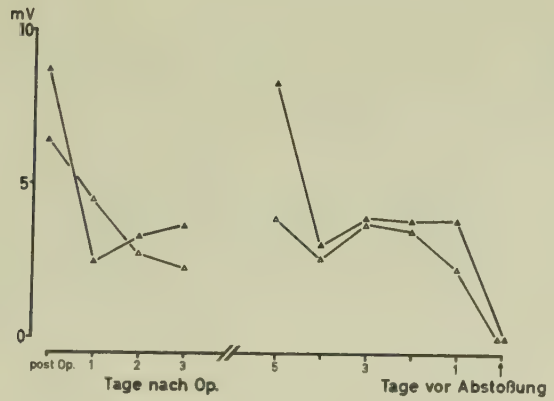

Abb. 3b: EKG-Spannung in den Gruppen D = ▲ , E = △ . ($\bar{x}$).

punkt ab, während die Werte aller immunbehandelten Transplantate (Gruppen B, C, D und E) langsamer auf die Null inie hinwandern. Das EKG registrierte in Gruppe B der mit Imurel behandelten Hunde vom 4. auf den 3. Tag vor Abstoßung einen Spannungsabfall um 5o °/o (Abb. 3a). Die Spannungsmittelwerte der mit ALG behandelten Transplantate in den Gruppen C, D und E verlaufen hingegen beinahe waagrecht, manchmal sogar aufsteigend (Abb.3a und 3b). Die Absolutwerte liegen in den Gruppen D und E allgemein tiefer als in den anderen Kollektiven A, B und C.

2. Qualitative Auswertung

In Tabelle 3 sind die qualitativen Veränderungen der einzelnen Elektrokardiogramme zusammengefaßt. Der QRS-Komplex zeigte am 1. Tag nach Transplantation in 15 Fällen Veränderungen im Sinne einer Verlängerung von Q oder S. Dieser Zustand normalisierte sich jedoch wieder bis zum 3. Tag, wo der QRS-Komplex nur noch 6 Mal verändert war. Eine Stunde nach Operationsende und am ersten postoperativen Tag traten häufiger ST-Streckenhebungen auf, am zweiten postoperativen Tag nahmen aber ST-Streckensenkungen überhand, am dritten Tag waren beide seltener und gleich häufig vorhanden. Oft kamen T-Wellenumkehrungen in den ersten 72 Std. nach Operationsende vor (Tab. 3; Abb. 5, 1 Std. nach Op.). Die Frequenzzunahme von 18 Transplantaten am 1. Tag nach Operation verschwand wieder am 2.Tag. Am dritten postoperativen Tag waren sowohl Frequenzzunahmen als auch -abnahmen gegenüber dem Vortag festzustellen.

Am 5. Tag vor Abstoßung deutet in 1o Fällen eine Verkleinerung und in 5 Fällen eine Verbreiterung des QRS-Komplexes auf erste Kammerveränderungen hin. Diese nehmen in den folgenden Tagen progredient zu, sodaß 24 Std. vor Abstoßung 17 transplantierte Herzen verkleinerte und 1o Transplantate verbreiterte Kammerkomplexe aufweisen (Tab. 3; Abb. 4, 4. Tag). ST-Senkungen sind vom 5. bis zum 3. Tag vor Abstoßung (Abb. 4, 4.Tag) in 3 bzw. 4 Fällen

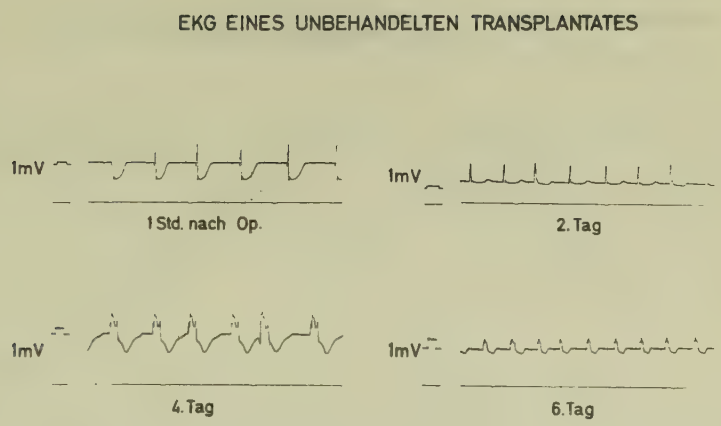

Abb. 4: Der EKG-Verlauf eines unbehandelten Halsherzens (HH 27) läßt eine konstante Abnahme der Spannung der R-Zacke erkennen; zwischen 2. und 4. Tag fällt die Spannung am steilsten ab (von 1o mV auf 3,2 mV). Der QRS-Komplex wird bis zum 6. Tag zusehends kleiner und breiter. Die 1 Std. nach Operation bestehende ST-Senkung ist am 2. Tag abgeflacht, wird aber am 4. und 6. Tag wieder deutlich. Am 7. Tag war das Herz abgestoßen worden.

EKG EINES
MIT ALG BEHANDELTEN TRANSPLANTATES

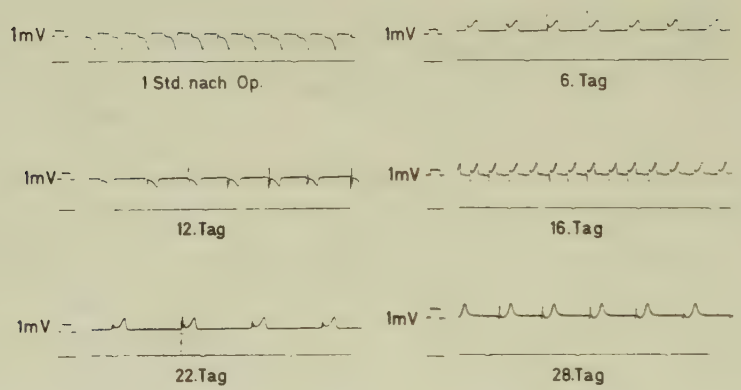

Abb. 5: EKG-Verlauf des am längsten lebenden Transplantates. (HH 35). Ständig zunehmende Verkleinerung, keine Verbreiterung des QRS-Komplexes. ST-Senkung und T-Wellenumkehr, die unmittelbar nach Beendigung der Operation vorhanden sind, erscheinen am 12. Tag wieder, an allen übrigen Tagen sind die T-Wellen erhöht.

häufiger zu sehen als ST-Hebungen, am vorletzten Tag vor Abstoßung sind beide Veränderungen gleich häufig vorhanden, am letzten Tag erscheinen dann ST-Senkungen 4,5 Mal so oft wie ST-Hebungen (Tab.3; Abb. 4, 6. Tag ; Abb. 5, 28. Tag). Ebenso deutlich wie die ST-Streckenänderung zeigte sich zwischen 5 und 3 Tagen vor der Abstoßung die T-Wellenumkehr, die allerdings an den letzten beiden Tagen genau so oft wie die T-Wellenerhöhung festgestellt wurde (Abb. 5, 28. Tag). An der Schlagfrequenz fiel besonders auf, daß sie sich 48 Std. vor der Abstoßung in mehr als der Hälfte aller Fälle um 15 bis 26o °/o steigerte und in den letzten 24 Std. dann wieder konstant sank, wie es schon zwischen 5. und 3. Tag vor Abstoßung der Fall war (Tab. 3).

IV. Blutbildwerte

Um die Wirkungen des Azathioprins und des ALS bzw. ALGs auf die Leukocyten, auf die Hämoglobinkonzentrationen und auf Thrombocyten feststellen zu können, wurden vom Zeitpunkt der Operation an die Tageswerte innerhalb jeder Gruppe gemittelt. Das weiße Blutbild ist in den Tabellen 4-8 und in den Abbildungen 6-1o, das rote Blutbild in Tabelle 9 und in Abbildung 11, die Thrombocytenwerte sind in Tabelle 1o und in Abbildung 12 dargestellt, wobei die einzelnen Tiere bis zum Zeitpunkt des Funktionsverlustes berücksichtigt wurden, sodaß die Anzahl n bis zum Ende des Verlaufs abnimmt.

1. Weißes Blutbild

   Die Leukocytenmittelwerte steigen in allen Gruppen am 1. und 2. postoperativen Tag bis auf 25o °/o des Ausgangswertes an (Tab. 4-8; Abb. 6-1o). Nur die mit ALG behandelten Hunde (Abb. 8) erreichen 1o Tage nach Transplantation wieder periphere Leukocytenwerte, die den praeoperativen Werten von 1o813 $\pm$ 8o5 entsprechen. In den übrigen Gruppen (Abb. 6, 7, 9, 1o) liegen während des ganzen postoperativen Verlaufs mehr oder weniger ausgeprägte Leukocytosen vor, die bei den mit ALG sensibilisierten (Abb. 9) und bei den toleranten Hunden (Abb.1o)

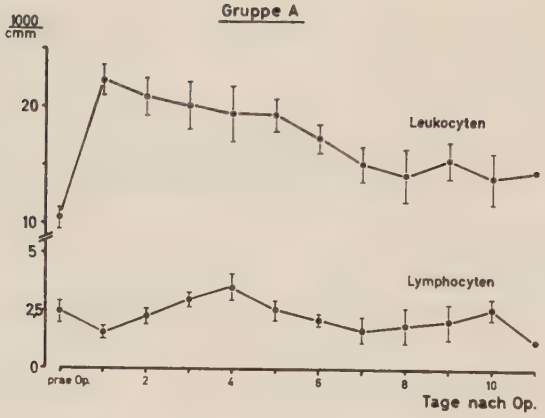

Abb. 6: Leuko- und Lymphocyten im postoperativen Verlauf der unbehandelten Hunde ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).

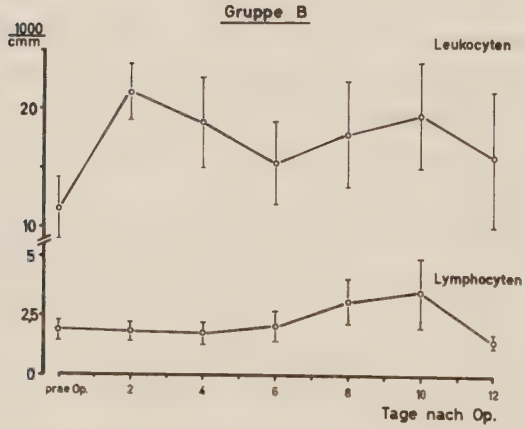

Abb. 7: Leuko- und Lymphocyten im postoperativen Verlauf der mit Imurel behandelten Hunde ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).

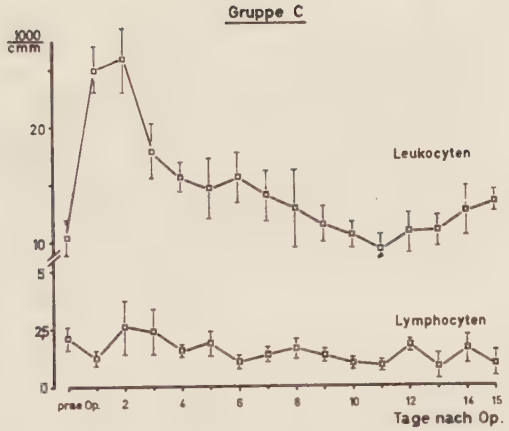

Abb. 8: Leuko- und Lymphocyten im postoperativen Verlauf der nach der Transplantation mit ALS bzw. ALG behandelten Hunde ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).
Die Werte des Hundes HH35 vom 16. bis zum 29. Tag sind aus Tab. 6 ersichtlich.

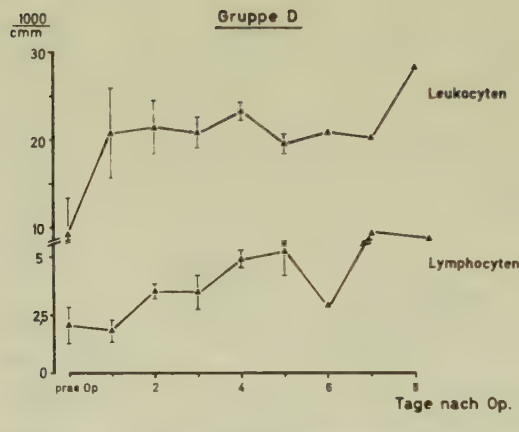

Abb.9 : Leuko- und Lymphocyten im postoperativen Verlauf der mit ALG sensibilisierten Hunde ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).

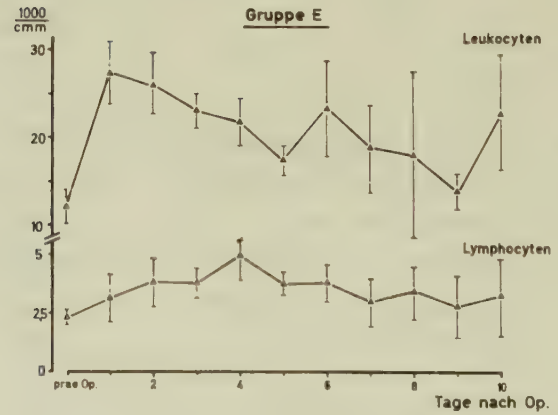

Abb. 1o: Leuko- und Lymphocyten im postoperativen Verlauf der mit ALG vorbehandelten und toleranten Hunden ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).

gegen Ende bis zu 28100 bzw. 22700 Zellen pro cmm Blut, bei den mit ALG nachbehandelten der Gruppe C (Abb. 8) nur 13450 Leukocyten pro cmm Blut erreichen.

Die segmentkernigen Granulocyten verhalten sich meist ähnlich wie die Gesamtleukocytenwerte (Tab. 4-8). Die stabkernigen Granulocyten liegen am 1. postoperativen Tag in den Gruppen C, D und E - also in den mit ALG behandelten Hunden - um 50 % bis 100 % höher als in den Gruppen A und B. Diese Linksverschiebung verschwindet in Gruppe C bis zum 11. Tag (Tab. 6), in Gruppe D am 7. Tag (Tab. 7) und in Gruppe E am 9. Tag (Tab. 8) wieder und läßt sich von den Werten im unbehandelten Kollektiv A (Tab. 4) nicht mehr unterscheiden. Bei den mit Imurel behandelten Hunden prägt sich erst zwischen 8. und 12. Tag eine Linksverschiebung der Granulocyten aus, die sich in einem 4-5-fachen Anstieg der stabkernigen Granulocyten äußert (Tab. 5).

Die Lymphocyten-Normalwerte von 26 Hunden lagen bei 2048 $\pm$ 185 pro cmm Blut. An den stärksten Lymphopenien im peripheren Blut litten die mit ALG behandelten Hunde aus Gruppe C (Abb. 8); am 6. Tag wurden nur noch 50 % des praeoperativen Ausgangswertes gemessen und nach einem kurzen Anstieg am 8. Tag fielen die Werte am 13. Tag bis auf 43 % ab. Die Lymphocyten des am längsten überlebenden Hundes (Tab. 6) sanken am 20. postoperativen Tag sogar auf 8 % des Ausgangswertes. Auffallend und unerwartet sind die Lymphocytosen in den mit ALG vorbehandelten Gruppen D und E (Abb. 9 und 10). In Gruppe E steigen die Lymphocyten am 1. postoperativen Tag um 28 % an, in den übrigen Gruppen fallen sie zu diesem Zeitpunkt ab, in Gruppe A um 30 %, in Gruppe C um 44 % und in Gruppe D um 8 %.

Die Monocyten steigen in allen Gruppen am 1. postoperativen Tag um 50 % bis 250 % des Ausgangswertes an (Tab.4-8) und fallen in den Gruppen B

und C (Tab. 5 und 6) am 12. Tag wieder etwas unter die Ausgangswerte von 249 bzw. 7o8 Zellen pro cmm Blut ab. In Gruppe E erreichen sie am 5. Tag wieder fast die praeoperativen Werte von 9o3 pro cmm Blut (Tab. 8), in den anderen Gruppen bleiben sie während des postoperativen Verlaufs in 2-8-fachen Bereichen des Ausgangswertes (Tab. 4 und 7).

Die eosinophilen Granulocyten lassen im postoperativen Verlauf nur sehr wenige Veränderungen erkennen. Erwähnenswert sind Eosinopenien in Gruppe B am 6. postoperativen Tag und in Gruppe C am 2. und zwischen 11. und 15. Tag nach Operation, sowie Eosinophilien bei den ALG-sensibilisierten Hunden 1 Tag nach Transplantation und bei den toleranten Tieren zwischen 2. und 6. postoperativen Tag.

2. Rotes Blutbild

Bei der Differenzierung der Blutausstriche ließen sich in allen immunbehandelten Gruppen vereinzelt Normocyten, d.h. jugendliche Formen der Erythrocyten nachweisen, die in der unbehandelten Gruppe A nicht auftraten. Der Hämoblobin-Normalwert bei 26 Hunden lag bei 14,3o $\pm$ o,34 g °/o. Während das Hämoglobin der Kontrollhunde aus Gruppe A im postoperativen Verlauf nicht unter 12,2 g °/o sank, nahmen die Hb-Werte von den mit Azathioprin behandelten Hunden zwischen Operation und 12. Tag nach Operation beinahe linear von 15,34 g °/o auf 1o,35 g °/o ab (Tab. 9 ; Abb. 11). Auch der längste "Überleber" aus Gruppe C war zwischen 18. und 2o. Tag (11,o9 g °/o ; 28 g °/o ; 1o,98 g °/o) und am 26. Tag (11,2o g °/o) anämisch. Ferner lag in Gruppe D am 5. Tag post Op. ein niedriger Hb-Wert von 1o,77 g °/o vor (Tab. 9). Die Hb-Werte in Gruppe E verhielten sich unauffällig und schwankten im Streubereich des Normalwertes.

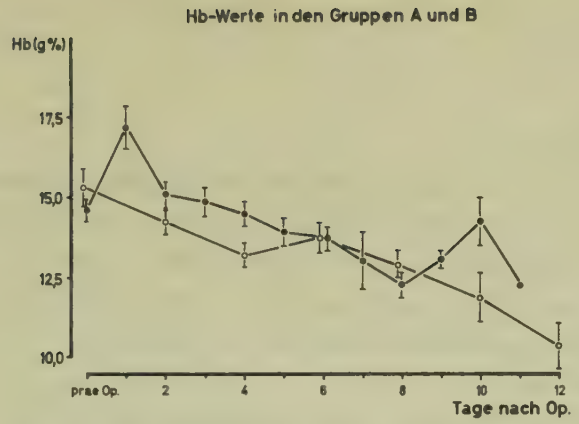

Abb. 11: Hämoglobinkonzentration der unbehandelten Hunde (Gruppe A = ●) und der mit Imurel behandelten Hunde (Gruppe B = O) im postoperativen Verlauf ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).

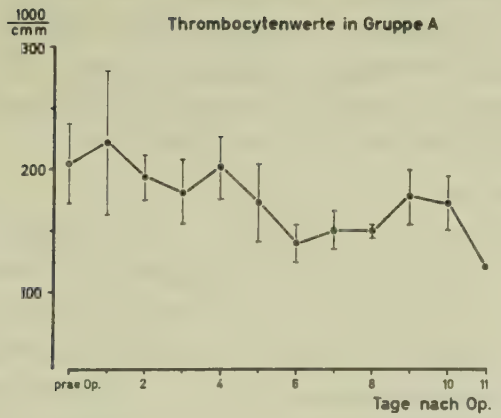

Abb. 12 : Thrombocyten in der unbehandelten Hundegruppe A. Zwischen 5. und 8. Tag und am 1o. und 11. Tag wurden die meisten Transplantate dieser Gruppe abgestoßen.

3. Thrombocyten

Die Normalwerte der Thrombocyten von 22 Hunden betrugen 19o619 ± 15619 pro cmm Blut. Die mit Imurel und mit ALG behandelten Hunde aus den Gruppen B und C hatten im gesamten postoperativen Verlauf bis zum 12. Tag nach Transplantation Thrombocytenwerte, die unter diesem Normalbereich lagen (Tab. 1o). Bei den mit ALG behandelten Tieren der Gruppe C (Tab. 1o) stiegen die Thrombocyten am 1. postoperativen Tag um 24 °/o und in Kontrollgruppe A um 8 °/o an, in der mit ALG vorbehandelten Gruppe E fielen sie um 24 °/o ab. In allen Gruppen erfolgte gegen Ende des Verlaufs ein mehr oder weniger starker Anstieg, so in Gruppe E am 8. und 9. Tag, in Gruppe C am 13. und 14. Tag, in Gruppe B am 1o. Tag und in Gruppe A am 9. und 1o. Tag (Tab. 1o ; Abb. 12).

V. Enzymaktivitäten

Bei den Messungen der Enzymaktivitäten wurde deutlich, daß nicht alle Enzyme in gleichem Maße mit Aktivitätsänderungen auf Abstoßungsvorgänge reagierten. In den Tabellen 11-16 sind die Mittelwerte aller Aktivitäten in den ersten 3 postoperativen Tagen und in den 5 Tagen vor Abstoßung zusammengefaßt und in den Abbildungen 13-18 dargestellt. Die Standardabweichungen aller Mittelwerte sind aus den Tabellen zu entnehmen.

1. CPK-Aktivitäten

Die Aktivitäten der CPK steigen in allen Gruppen am 1. postoperativen Tag an (Tab. 11; Abb. 13), am wenigsten bei den unbehandelten (um das 3,3-fache), bei den toleranten (um das 3,3-fache) und bei den mit Imurel behandelten Hunden (um das 8-fache), ab stärksten in der mit ALG behandelten Hundegruppe C (um das 36-fache). Der Anstieg ist bei allen Tieren reversibel; am 2. und 3. Tag normalisieren sich die Werte wieder.

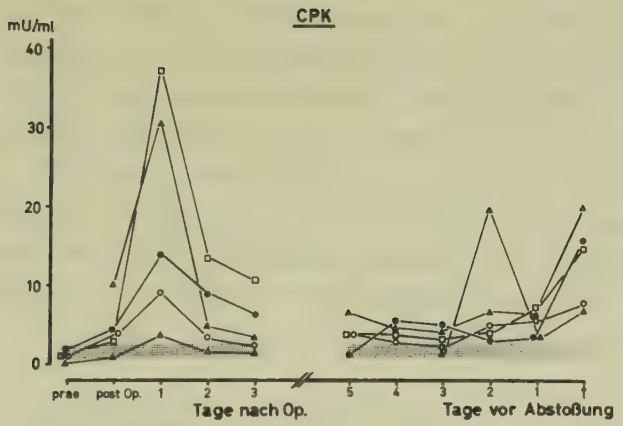

Abb. 13: Mittelwerte der CPK-Aktivitäten in Gruppe A = ● , Gruppe B = ○ , Gruppe C = □ , Gruppe D = ▲ und in Gruppe E = △ an den ersten drei postoperativen Tagen und an den letzten fünf Tagen vor Abstoßung.
Die praeoperativen Ausganswerte lagen bei 1,5oo3 ± o,3119 mU/ml und sind als punktierte Flächen dargestellt.

Während die CPK der Kontrollhunde aus Gruppe A (Tab. 11); Abb. 13) am 3. Tag vor Abstoßung gegenüber den praeoperativen Werten signifikant erhöht ist ($p = 0{,}03$), steigt die CPK-Aktivität in den Gruppen B und C bereits am 5. Tag auf hohe Werte an ($P = 0{,}0004$ bzw. $p = 0{,}047$). Die CPK-Aktivitäten in Gruppe B nehmen zwischen 3. und 1. Tag vor der Abstoßung sehr langsam zu und reagieren aber in den letzten 24 Stunden vor Abstoßung stärker als bei allen anderen Tieren, die zu diesem Zeitpunkt keinen großen Zuwachs aufweisen. Die CPK-Werte der toleranten Tiere (Gruppe E) bewegen sich nur am 2. Tag vor Abstoßung, nicht am Tag des Funktionsverlustes selbst signifikant über dem praeoperativen Ausgangswert (Tab. 11).

2. LDH-Aktivitäten

Von diesem Enzym bestimmten wir die gesamte Aktivität, nicht die Werte der herzspezifischen Isoenzyme (18o). Während in Gruppe C (Tab. 12? Abb. 14) die Aktivität der LDH im Zeitraum der Transplantation bereits um das 3-fache ansteigt, nimmt sie bei den anderen Hunden kaum zu. Obligatorisch für alle ist aber die Zunahme am 1. postoperativen Tag, die sich bei den unbehandelten Hunden der Gruppe A nur langsam wieder beruhigt und am 3. postoperativen Tag fast noch 2oo °/o des praeoperativen Ausgangswertes beträgt.

Bereits 5 Tage vor Abstoßung erhöht sich die LDH-Aktivität in Gruppe A ($p = 0{,}04$). Zwischen 4. und 5. Tag vor Abstoßung verzeichnen alle Gruppen einen leichten Anstieg, der aber nur bei den mit Imurel behandelten Hunden und bei den toleranten Hunden signifikant über dem Normbereich liegt ($p = 0{,}002$). In den letzten 48 Stunden vor Funktionsverlust weisen die meisten Gruppen sehr unterschiedliche Aktivitäten auf, z.T. sogar fallende Werte, die in Gruppe B deutlich unter dem Normbereich liegen. Am Tag der Abstoßung selbst ist dann die LDH in allen Gruppen mit Ausnahme der Gruppe B aktiver als sie vor der Transplantation war (Tab.12).

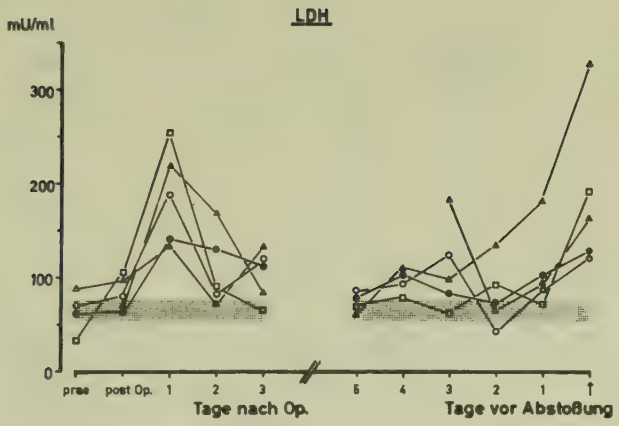

Abb. 14: Mittelwerte der LDH-Aktivitäten in Gruppe A = ● , Gruppe B = ○ , Gruppe C = □ , Gruppe D = ▲ und in Gruppe E = △ an den ersten drei Tagen nach Transplantation und an den letzten fünf Tagen vor Abstoßung. Die praeoperativen Ausgangswerte lagen bei 65,09 ± 7,66 mU/ml und sind als punktierte Flächen gekennzeichnet.

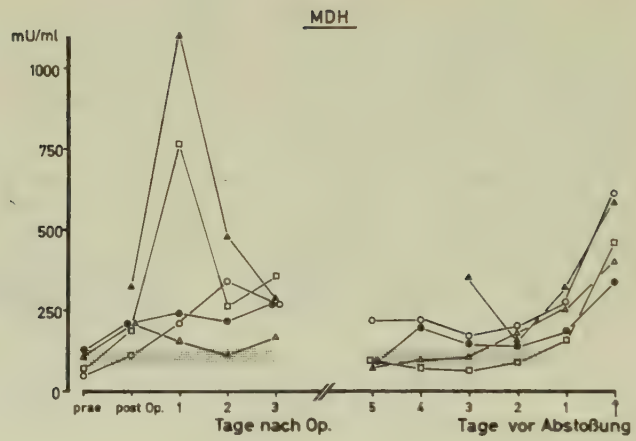

Abb. 15: Mittelwerte der MDH-Aktivitäten in Gruppe A = ● , Gruppe B = ○ , Gruppe C = □ , Gruppe D = ▲ und in Gruppe E = △ an den ersten drei postoperativen Tagen und an den letzten fünf Tagen vor Abstoßung.
Die praeoperativen Ausgangswerte lagen bei 1o7,5o ± 11,39 mU/ml und sind als punktierte Flächen dargestellt.

3. MDH-Aktivitäten

Die MDH-Aktivitäten nehmen während der Transplantationszeit bei allen Hunden eindeutig zu (Tab. 13; Abb. 15). Außerdem kommt es hier zum einzigen Mal vor, daß in einer Gruppe (Gruppe E) die Aktivitätsmittelwerte zwischen Transplantationstag und 1. postoperativen Tag zurückgehen.

Ähnlich den CPK-Aktivitäten steigen auch die MDH-Aktivitäten der unbehandelten Hunde (Gruppe A) zwischen 5. und 4. Tag vor Abstoßung an, jedoch liegt auch hier keine Signifikanz gegenüber dem praeoperativen Ausgangswert vor ($p = 0{,}21$). Wie die LDH besitzt auch die MDH in Gruppe D 3 Tage vor Funktionsverlust eine relativ hohe Aktivität, um am 2. Tag abzufallen und im Finalstadium wieder leicht anzusteigen. Im Gegensatz zu den MDH-Aktivitäten in Gruppe B, die in den letzten 5 Tagen vor Abstoßung signifikant über dem praeoperativen Ausgangsbereich liegen, läßt die MDH bei allen anderen Tieren erst am letzten Tag vor Funktionsverlust einen Anstieg erkennen. Bemerkenswert erscheinen die weit unterhalb des Normalwertes liegenden MDH-Werte in Gruppe C am 4. und 3. Tag vor Abstoßung.

4. GOT-Aktivitäten

Zunächst weist die GOT im Gegensatz zu CPK, LDH und MDH noch drei Tage nach der Transplantation vergleichsweise hohe Aktivitäten auf, die in Gruppe B extreme Ausmaße annehmen (Tab. 14; Abb. 16), d.h. das 26,5-fache des praeoperativen Ausgangswertes betragen. Vom 5. bis zum letzten Tag vor Abstoßung lassen sich zwei verschiedene Verlaufsformen unterscheiden: Zum einen die fast linear gleichbleibende Aktivität der GOT aller mit ALG behandelten Hunde aus den Gruppen C, D und E, zum anderen die sich im Verlauf ähnelnden und nur in den Absolutwerten sich unterscheidenden GOT-Aktivitäten in den Gruppen A und B. Sowohl in der unbehandelten Gruppe A als auch im mit Imurel

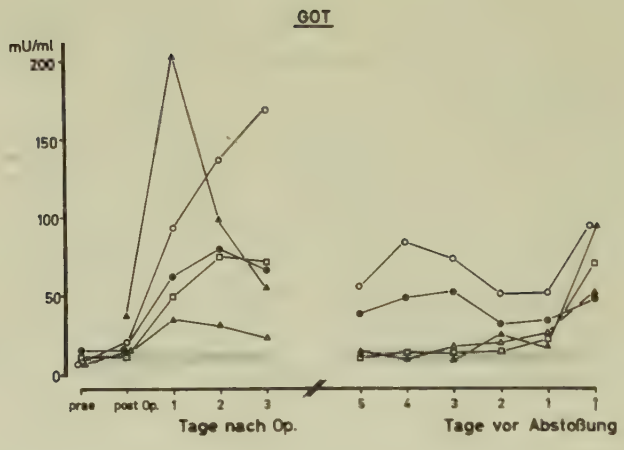

Abb. 16: Mittelwerte der GOT-Aktivitäten in Gruppe A = ● , Gruppe B = ○ , Gruppe C = □ , Gruppe D = ▲ und in Gruppe E = △ an den ersten drei Tagen nach Transplantation und an den letzten fünf Tagen vor Abstoßung. Die praeoperativen Ausgangswerte lagen bei 1o,25 ± 1,52 mU/ml und sind als punktierte Flächen angegeben.

behandelten Kollektiv B bewegen sich die Aktivitäten in den letzten 5 Tagen vor Abstoßung in signifikant erhöhten Bereichen, die zwischen 15o und 65o °/o über den praeoperativen Normalwerten liegen. Signifikante Anstiege lassen sich auch in Gruppe C für den 3. und 1. Tag vor Funktionsverlust errechnen. Es fällt auf, daß die toleranten Tiere zu keinem Zeitpunkt GOT-Anstiege aufweisen, auch nicht am Tag der Abstoßung, wo bei allen Tiergruppen die GOT-Aktivität wieder erhöht ist (Tab. 14).

5. GPT-Aktivitäten

Nicht viel verändert sich die Aktivität der GPT an den ersten beiden Tagen nach der Transplantation in den Gruppen A, C und E (Tab. 15; Abb. 17). Die mit Imurel behandelten Hunde zeigen einen klaren Anstieg am 3. postoperativen Tag.

Auch im weiteren Verlauf überragen die GPT-Werte der Hundegruppe B diejenigen der anderen Kollektive. Der GPT-Anstieg in der unbehandelten Gruppe A vom 5. auf den 4. Tag und am 3. Tag vor Abstoßung ist nicht zu übersehen. Die Zunahme in dieser Gruppe liegt in Höhe des doppelten praeoperativen Ausgangswertes (Tab. 15), geht aber 48 Stunden vor Abstoßung wieder auf normale Werte zurück. Die Erhöhung am Tag des Funktionsverlustes selbst stellt sich allerdings wieder eindeutig dar ($p = o,o5$). In der mit Imurel behandelten Gruppe B liegen die GPT-Werte an allen 5 Tagen vor Abstoßung signifikant über dem Normbereich (Tab. 15), während sich in den Gruppen C und D nur am Tag des Funktionsverlustes die GPT erhöht zeigt und in der toleranten Gruppe nicht einmal zu diesem Zeitpunkt einen Anstieg erkennen läßt.

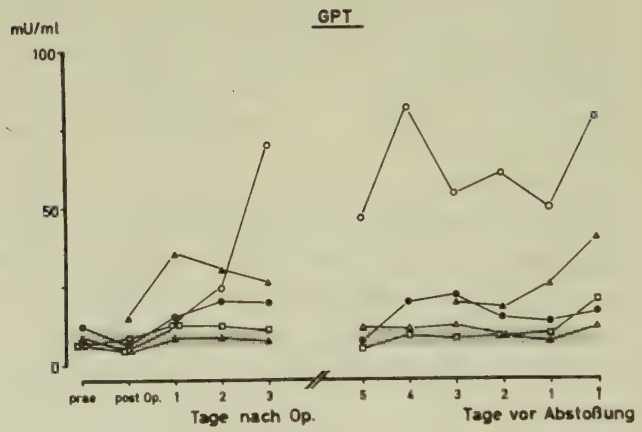

Abb. 17: Mittelwerte der GPT-Aktivitäten in Gruppe A = ● , Gruppe B = ○ , Gruppe C = □ , Gruppe D = ▲ und in Gruppe E = Δ an den ersten drei postoperativen Tagen und an den letzten fünf Tagen vor Abstoßung.
Die praeoperativen Ausgangswerte lagen bei 9,18 ± 2,06 mU/ml und sind als punktierte Flächen bezeichnet.

6. ALD-Aktivitäten

Der Verlauf der ALD-Aktivitäten zeigt in den ersten 3 Tagen ein sehr unterschiedliches Bild (Tab. 16; Abb. 18). Die starke Streuung dieser Werte erinnert an die GOT-Aktivitäten an diesen Tagen. Bei den unbehandelten Tieren der Gruppe A weist die ALD bereits 5 Tage vor Abstoßung signifikante Aktivitätserhöhungen auf, die sich am 3. und 2. Tag wiederholen. In der mit Imurel behandelten Gruppe B läßt sich von der ALD das gleiche wie von der GPT sagen: Sie liegt über die ganzen 5 Tage vor Funktionsverlust signifikant höher als der Normalwert. Die ALD übersteigt in der mit ALG sensibilisierten Gruppe D am 3. und 2. Tag, in der toleranten Gruppe E am 2. und 1. Tag, in der ALG-behandelten Gruppe C nur am 1. Tag vor Abstoßung die praeoperativen Ausgangswerte (Tab. 16). Am Tag der Abstoßung selbst ist die ALD bei allen Tieren wieder signifikant aktiver.

Pathologische Untersuchungen

1. Makroskopische Untersuchungen

Die Herzen, die alle ohne Pericard transplantiert worden waren, waren meist schon einen Tag nach der Transplantation mit einer dicken Fibrinschicht überzogen. Die Halstaschen füllten sich mit seröser Flüssigkeit, die aber nach einigen Tagen resorbiert war, wenn sie nicht schon vorher über eine Saugdrainage abgesaugt wurde. Einige Hunde hatten an der Transplantationsstelle Hämatome, die sich aber spätestens am 3. Tag zurückgebildet hatten.

Man konnte makroskopisch nicht festlegen, welche Herzen abgestoßen waren. Bei der Excision waren sie von cyanotisch-blauer Farbe. In 6o $^{o}/_{o}$ der Fälle hafteten an den Rändern des künstlich geschaffenen Vorhofseptumdefektes hirsekorn- bis erbsengroße Thromben. In drei Fällen war der Defekt durch Granulationsgewebe ganz verschlossen.

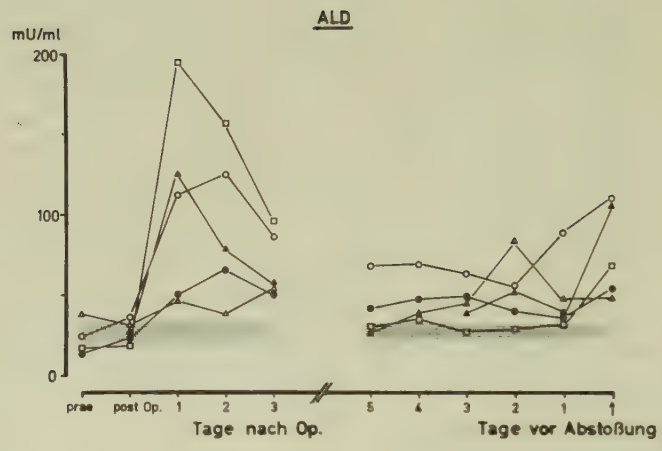

Abb. 18: Mittelwerte der ALD-Aktivitäten in Gruppe A = ● , Gruppe B = ○ , Gruppe C = □, Gruppe D = ▲ und in Gruppe E = △ an den ersten drei Tagen nach Transplantation und an den letzten fünf Tagen vor Abstoßung. Die praeoperativen Ausgangswerte lagen bei 26,92 ± 3,5o mU/ml und sind als punktierte Flächen dargestellt.

In 2o °/o aller Experimente konnte eine Überdehnung des ganzen Herzens festgestellt werden, in 82 °/o eine Überdehnung der Vorhöfe. Bei drei Hunden fanden wir an der arteriellen Anastomose festgewachsene, z.T. schon organisierte Thromben, in einem Fall zugleich eine leichte Arrosion der Art. carotis communis sinistra des Empfängers. Bei diesem Hund war der zur Anstomose verwendete Stumpf zu lange gelassen worden, sodaß das Gefäß bei jeder Kontraktion des Herzens an das umgebende Gewebe gedrückt wurde und dadurch beschädigt worden war. In vier Fällen bildeten sich Thromben an den venösen Gefäßanstomosen. Keine der arteriellen oder venösen Thromben hatte eine totale Verlegung der zu- oder abführenden Gefäße zur Folge.

Die Coronararterien aller 26 ausgewerteten Herztransplantate waren makroskopisch frei und durchgängig.

Nur wenige der in diesen Rahmen ausgewählten Empfängerhunde zeigten makroskopische Veränderungen. Die inguinalen, trachealen und cervikalen Lymphknoten und die Milzen waren bei den 6 Wochen mit ALG vorbehandelten Hunden der Gruppen D und E sichtbar vergrößert. Zwei Tiere aus der mit Imurel behandelten Gruppe B zeigten eine Lebervergrößerung. Im übrigen waren die Organe unauffällig.

2. Herzgewichtszunahmen

Alle Herztransplantate nahmen vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum Funktionsverlust um 11 bis 193 °/o ihres Gewichtes zu. Jedoch unterscheiden sich die Zunahmen der einzelnen Kollektive sehr deutlich voneinander (Tab. 17). Die Gewichte der mit Imurel behandelten Transplantate vergrößerten sich nur um 52,38 °/o; die Herzen der mit ALG sensibilisierten Hunde zeigten den größten Zuwachs (155,47 °/o). Die Gewichtszunahmen in den Gruppen A, C und E sind gleichwertig (1o8,63 °/o; 114,85 °/o; 89,16 °/o).

Um auf eine eventuelle Beziehung zwischen den Gewichtszunahmen nach der Abstoßung und den Lebenszeiten der Transplantate hinzuweisen, sind die Zunahmen ohne Berücksichtigung der immunsuppressiven Behandlung in Tabelle 18 dargestellt. Die prozentualen Gewichtszunahmen der Transplantate, die zwischen dem 3. und dem 8. Tag zu schlagen aufhörten, verhalten sich direkt proportional zu den Funktionszeiten. Transplantate, die länger als 1o Tage arbeiteten, sind nicht in gleicher Weise einzuordnen, vor allem die am längsten arbeitenden Transplantate mit 14, 15 und 29 Tagen weichen stark voneinander ab.

3. Histologische Untersuchungen

Die mikroskopischen Untersuchungen der Transplantate ergaben, daß in den 26 ausgewerteten Fällen Abstoßungen verschiedenen Grades, d.h. Gefäßintimaverdickungen infolge Proteinablagerungen vorlagen. Rundzellinfiltrate waren erkennbar, die zunächst um die Gefäße herum, dann diffus zwischen den Muskelfasern auftraten. Ferner zeigten sich ödematöse Schwellungen zwischen den Fibrillen. Ischämische Nekrosen im subendo- und subepicardialen Bereich des Myocards und Strukturverluste der Herzmuskelfasern wurden oft gesehen. Die subepicardialen Nekrosen dürften durch das organisierte Fibrin bedingt sein, das in dicken Belägen das Transplantat bedeckte. Ob die subendocardialen Nekrosen als Manifestation einer Abstoßung gedeutet werden können, ist nicht ganz gesichert.

D. DISKUSSION

I. Überlegungen zur Methodik

1. Zur Transplantationstechnik

Bei unseren Versuchen zogen wir die heterotope Herztransplantation der orthotopen aus folgenden Gründen vor:

Erstens ermöglicht es die heterotope Herztransplantation in die subcutane Halstasche von Empfängerhunden, daß das Transplantat über den ganzen Zeitraum des Abstoßungsgeschehens bis zum endgültigen Funktionsverlust sehr gut beobachtet werden kann. Das orthotop transplantierte Herz hingegen würde im Fall der Abstoßung den gesamten Empfängerorganismus nicht mehr ausreichend mit Blut versorgen (1o3, 1o8), und damit viele für die Abstoßungserkennung wichtige Parameter wie z.B. Enzymaktivitätsanstiege störend beeinflussen.

Zweitens kann die histologische Diagnose der Abstoßung eines Herzens sehr genau festgelegt werden, weil das heterotop transplantierte Herz auch dann noch vom Empfängerkreislauf versorgt wird, wenn es selbst schon beschädigt ist (152).

Ein weiterer und letzter Vorteil gegenüber der orthotopen Herztransplantation liegt darin, daß der technische Aufwand bei der heterotopen Herztransplantation weitaus geringer ist (151).

Allerdings gelten für jedes heterotop verpflanzte Organ andere physiologische und funktionelle Voraussetzungen als für das orthotop transplantierte Organ. Diese Schwierigkeit stellt sich besonders bei der Transplantation von Herzen, weil ein heterotop transplantiertes Herz im Gegensatz zum orthotopen Herzen nicht als Kreislaufpumpe arbeiten kann und folglich im Laufe der Zeit hypotrophiert und in der mechanischen Leistungsfähigkeit nachläßt.

Schon die ersten Autoren der experimentellen Herztransplantation A. CARREL und C.C. GUTHRIE (32) haben versucht, das heterotop verpflanzte Herz unter möglichst physiologischen Bedingungen arbeiten zu lassen. Sie haben bei ihren Versuchen den proximalen Carotisstumpf des Empfängers mit der Vena cava inferior des Spenders und den proximalen Teil der Jugularvene des Empfängers mit der Arteria pulmonalis des Spenders anastomosiert. Das bedeutet, daß das arterielle Blut durch den rechten Vorhof in die rechte Kammer strömte und über die Arteria pulmonalis in das venöse System des Empfängers gepumpt wurde. Die beiden anderen Anastomosen waren so angeordnet, daß das arterielle Blut aus dem distalen Carotisende des Empfängers über eine Pulmonalvene in den linken Vorhof des Spenderherzens gelangte und von der linken Kammer in den distalen Venenstumpf des Empfängers befördert wurde. Diese Versuchsanordnung brachte für das Transplantat insofern "orthotope" Bedingungen, als beiden Vorhöfen aus Empfängergefäßen Blut zugeführt wurde und über die Kammer wieder ausgeworfen wurde und außerdem die Coronargefäße aus der Aorta in normaler Strömungsrichtung durchblutet wurden.

Eine ähnliche Methode hat N.P. SINITSYN (152) vorgeschlagen. Er stellte arterielle Anastomosen zwischen proximalem Carotisende des Empfängers und dem linken Vorhof des Spenderherzens sowie zwischen distalem Carotisstumpf und der Aorta des Spenders und venöse Anastomosen zwischen proximalem Ende der Vena jugularis externa des Empfängers und der Arteria pulmonalis des Spenders sowie zwischen distalem Venenstumpf des Empfängers und der Vena cava superior des Spenderherzens her. Die mit dieser Technik transplantierten Herzen haben nicht länger als 6 bis 7 Tage geschlagen. A.A. LUISADA und E. MARCUS (1o3) schreiben dies den großen technischen Schwierigkeiten bei dieser Methode zu. So konnten sich weder die Methode von A. CARREL noch die von N.P. SINITSYN durchsetzen, weil es zu schwierig war, das

heterotop transplantierte Herz dem Empfängerkreislauf als zusätzliche Kreislaufpumpe zwischenzuschalten.

Demgegenüber stellte auch die von uns angewandte Technik von F.C. MANN et al. (107) eine große Vereinfachung dar. Die Coronarien des Transplantates werden rückläufig unter Schließung der Aortenklappe aus einem Carotisstumpf des Empfängers versorgt. F.C. MANN und Mitarbeiter bevorzugten das distale Carotisende, weil ihrer Überzeugung nach das arterielle Blut aus dem Circulus arteriosus Willisi nicht mit so hohem Druck in die Coronarien strömt wie aus dem empfängernahen proximalen Carotisende. Um diesen hohen Druck einzudämmen, haben S.F. SAYEGH und O. CREECH (138) die zuführende Carotis mit lockeren Ligaturen etwas zugeschnürt.

Die Beobachtungen von F.C. MANN et al. konnten wir insofern bestätigen, als in unseren Versuchen die linke Herzkammer nicht immer genügend Kraft aufbrachte, um gegen den arteriellen Druck des Empfängers auszuwerfen, wenn wir den proximalen Carotisstumpf des Empfängers zur Anastomose verwendeten. Jedoch lassen sich keine verkürzten Lebenszeiten nach proximaler Anastomosierung feststellen, denn gerade beim längsten "Überleber" war die proximale Carotis zur arteriellen Anastomose verwendet worden.

F.C. MANN et al. beschreiben in diesem Zusammenhang auch, daß die Überdehnung der Herzhöhlen nicht zuletzt auf die Insuffizienz der Gefäßklappen zurückgeht. K. REEMTSMA und Mitarbeiter glauben, die Klappeninsuffizienz bestätigt zu sehen anhand des schwankenden Sauerstoffverbrauchs des Transplantats. Immer wenn die Aortenklappe insuffizient sei, würde der linke Ventrikel durch retrograde Füllung zum Auswerfen gezwungen, wobei er mehr Sauerstoff verbrauche als vorher, wo er nicht ausgeworfen habe (128). Eine Arteriographie bei einem unserer Versuche zeigte ebenfalls, daß der linke Ventrikel nicht bei jeder Kontraktion auswarf. Jedoch

kann in keiner Weise gesichert gelten, daß der linke Ventrikel aus der Empfängerarterie über eine insuffiziente Aortenklappe retrograd gefüllt wird. Er kann auch aus dem venösen System über den Vorhofseptumdefekt gefüllt werden.

Wir waren immer bestrebt, einen möglichst großen Defekt in das Vorhofseptum zu schneiden, um eine von F.C. MANN et al. (1o7) und von W.G. MANAX et al. (1o5) beschriebene Überdehnung der Herzhöhlen zu umgehen. Die pathologischen Befunde unserer Transplantate zeigen aber, daß uns das nicht immer gelungen ist, sondern daß sich der Defekt im Vorhofseptum in 3 Fällen sogar wieder geschlossen hat, auf der anderen Seite aber weit mehr als 3 Transplantate überdehnt waren. So kann wohl eine Überdehnung der Vorhöfe nicht nur durch ein geschlossenes Vorhofseptum, sondern auch durch Myocardinsuffizienz und ein Abflußhindernis verursacht sein.

F. JIN (73) sieht im Vorhofseptumdefekt den Vorteil, daß durch die ständige Cirkulation eine Thrombosierung in den Vorhöfen verhindert wird und W.G. MANAX et al. (1o5) betonen, daß infolge des ASD der linke Ventrikel eher gefüllt werde und deshalb öfter auswerfen könne. Im Gegensatz dazu weisen K. REEMTSMA und Mitarbeiter (127, 128, 129) darauf hin, daß ein ASD nicht vonnöten sei beim heterotop transplantierten Herzen, außerdem würde man durch einen ASD nur eine zusätzliche Ursache für Thrombenbildung am Septum schaffen.

Die Ischämiezeit wurde in unseren Experimenten nach den R.J.CLEVELAND (4o), R.R. LOWER (97, 99) und N.E. SHUMWAY (15o) angegebenen Verfahren überbrückt. Neben anderen Autoren (8o, 99, 168) fanden sie, daß die nach Unterkühlung auf + 4 Grad C transplantierten Herzen am längsten funktionierten, daß jedoch tiefere Temperaturen dem Herzen irreversible Schäden zufügten (1o2). Schon früher war von mehreren Autoren (57, 61, 89, 147, 163) darauf hingewiesen worden, daß unter

Hypothermie der Energieverbrauch des Myocards wesentlich eingeschränkt sei und die Anoxiezeit sich deshalb bei tieferen Temperaturen besonders gut überbrücken lasse. Im Gegensatz dazu haben F. ROBISCEK und Mitarbeiter (133) eine Methode beschrieben, nach der man die Ischämie bei der Herztransplantation ganz ausschalten könnte. Sie excidierten das Spenderherz en bloc mit der rechten Lunge aus dem Spenderthorax und versorgten es über die Hohlvenen aus einem kleinen Blutreservoir mit Blut, wobei die künstlich beatmete Lunge das Blut ständig oxygenierte.

2. Zu den angewendeten Meßmethoden

a) EKG

R.R. LOWER (96, 1oo), D.H. SEWELL et al. (149) und H. MEISNER et al. (11o) haben darauf hingewiesen, daß das EKG nur dann als Diagnostikum für die Transplantatabstoßung von großer Zuverlässigkeit sei, wenn es direkt vom Myocard abgeleitet werde. Während E. MATEJICEK et al. (1o9) und z. T. auch K. REEMTSMA et al. (129) und N.P. DEPASQUALE et al. (48) das EKG des heterotop transplantierten Herzens aus dem Extremitäten-EKG des Empfängers herauslasen und eine große Zahl von Störfaktoren in Kauf nahmen, gewannen wir mit Hilfe der epicardial aufgenähten Elektroden die Sicherheit, einen wenig gestörten und gültigen Parameter für die Abstoßung zu messen. Damit schalteten wir auch die Fehlermöglichkeiten aus, die eventuell durch einen Erguß in der Halstasche bedingt waren oder durch Interferenzen vonseiten des Empfängerherzens die unipolaren Ableitungen bei N.P. DEPASQUALE et al. (48), F.JIN (73), A.A. LUISADA et al. (1o3), E. MARCUS (1o8), K. REEMTSMA et al. (128), S.F. SAYEGH et al. (138) und bei N.P. SINITSYN (152) negativ beeinflussen konnten.

b) Enzymaktivitäten

Zum Einfrieren der Blutplasmen vor den Aktivitätsmessungen wurden im eigenen Labor Untersuchungen an menschlichen Enzymen durchgeführt

(142). Sie ergaben, daß die Zeitdauer des Eingefrorenseins eine wesentlich geringere Rolle spielt als die Dauer des Einfrierens selbst. Nach 6-tägigem Aufbewahren bei - 25 Grad C blieben die MDH die ALD und die GOT stabil, während GPT und CPK etwa 35 °/o und die $LDH_{1,2}$ 25 °/o des Anfangswertes verloren. D. AMELUNG et al. (3) und H. SÜDHOF und E. WÖTZEL (16o) behaupten, daß die LDH und von dieser wiederum die leberspezifischen Isoenzyme unter Kälteeinwirkung an Aktivität verlieren würden, dagegen die herzspezifischen weniger kälteempfindlich seien. Letzteres wurde auch in Untersuchungen von G. MICHAL (15) bestätigt. Dieselben Autoren (3, 16o) und R.RICHTERICH et al. (131) fanden, daß die Transaminasen GOT und GPT eine relativ große Kältestabilität besitzen, während G. MICHAL (15) nur für die GPT nach 8-tägigem Einfrieren große Verluste feststellte. Untersuchungen von H.W. ROTTHAUWE und M. CEQUEIRO (135) ergaben, daß die CPK nach einwöchiger Aufbewahrung bei - 16 Grad C einen Aktivitätsverlust von 25 ± 15 o/o erfährt, im Gegensatz zu Versuchen von J.P.COLOMBO et al. (41), die wesentlich geringere Abnahmen zeigten (5 °/o) und außerdem darauf schließen lassen, daß das Einfrieren von Seren mit erhöhten Enzymaktivitäten ohne weiteres zulässig sei. Bezüglich der ALD-Stabilität in Kälte stehen die Aussagen von F.H. BRUNS et al. (25) denen von H. SÜDHOF et al. (16o) und G. MICHAL (15) gegenüber: Erstere geben bei Kühlung eine relativ große Stabilität an, letztere stellten bei - 2o Grad C nach 2 Tagen Aktivitätsverluste von 12 °/o bzw. 44 °/o fest. Für die herzmuskelspezifische cytoplasmatische MDH fanden E.SCHMIDT et al. (141) bei längerer Aufbewahrung eine verhältnismäßig große Stabilität. Auch G. MICHAL (15) stellte nach einwöchigem Einfrieren nur geringe Aktivitätsverluste fest.

Diese Ergebnisse zeichnen ein sehr widersprüchliches Bild von der Haltbarkeit der Enzyme in Kälte. Aufgrund der Untersuchungen im eigenen Labor (W. SCHRAUT (142)) könnte man nur die unerwartet geringen

Aktivitätserhöhungen der CPK (Abb. 13) und der LDH (Abb. 14) vor Transplantatabstoßung auf Kälteinstabilität dieser Enzyme zurückführen. Um die von H.G. SOLBACH und Mitarbeitern (156) festgestellten Unterschiede zwischen Enzymaktivitäten, die aus Serum bestimmt wurden, und Aktivitäten, die aus Blutplasma gemessen wurden, auszuschalten, sammelten wir das zu diesen Messungen verwendete Blut in trocken-heparinisierten Gläschen.

. Funktionszeiten und immunsuppressive Behandlung der Transplantate

1. Zur Auswahl der Versuche

Die Versuchshunde der Gruppen A, B und C konnten vor der Transplantation keiner weiteren Selektion unterzogen werden. An keinem Hund wurden tissue-typing (162), Blutgruppenbestimmungen (181) oder serologische Tests (153) durchgeführt, um besoners geeignete Spenderhunde zu finden. Es wurden auch keine Herzen von Spendern transplantiert, die mit den Empfängern verwandt waren.

Wir haben alle Versuchshunde, deren Herztransplantate nicht abgestoßen worden waren oder wegen postoperativer Zwischenfälle zu schlagen aufgehört hatte, nicht in unseren Berechnungen berücksichtigt, um den Aussagewert der Messungen für die Abstoßungsdiagnose nicht einzuschränken. So konnten 18 von 6o Versuchstieren wegen Infektionen nicht in die Auswertung einbezogen werden, da damit zu rechnen war, daß bakterielle Myocarditiden und Pneumonien aller Art Enzymaktivitätserhöhungen verursacht haben. Es ist bekannt, daß Infektionen zu den häufigsten Komplikationen nach Halsherztransplantationen gehören. Auch K. REEMTSMA et al. (128) stellten fest, daß die häufigste Todesursache der weniger als 1o Tage lebenden Transplantate die Infektion sei. Andere Autoren (138, 152) versuchten, die infektbedingte Beeinträchtigung der Transplantate auszuschalten;

Herzen, die in einer Cellophanhülle transplantiert worden waren, schlugen länger als in entsprechenden Kontrollversuchen.

Weitere 16 Hunde konnten nicht berücksichtigt werden bei den Berechnungen, weil ihre transplantierten Herzen nicht abgestoßen worden waren. Davon fielen 6 auf Dezerebrationen, 4 auf Blutungen oder Abflußstauungen, 3 auf ungenügenden Wundschutz, 2 auf vorherige Schädigung der Versuchstiere und 1 auf Ventrikelruptur. In 4 Fällen blieben die aufgetretenen Dezerebrationssymptome trotz Gehirnbiopsie ungeklärt, so daß bei diesen Hunden eine makroskopisch sichtbare Hirnschädigung ausgeschlossen werden muß. Zwar hat N.P. SINITSYN (152) darauf hingewiesen, daß die einseitige Unterbrechung des arteriellen Zuflusses zum Gehirn die Versorgung des ZNS beeinträchtigen würde, aber eingehende Untersuchungen von J.P. WHISNANT et al. (171) stellten klar, daß sogar eine doppelseitige Unterbindung der Carotiden und die zusätzliche Ausschaltung der Vertebrales beim Hund ohne cerebrale Symptome bleiben, weil die costo-scapulären Gefäßverbindungen noch eine ausreichende Versorgung des ZNS garantierten. Als Ursache des Hirnschadens in den obengenannten 4 Fällen kann eventuell eine hohe Barbituratempfindlichkeit dieser Hunde in Betracht gezogen werden.

2. Erfolge der immunsuppressiven Behandlungsmethoden

Die von uns ermittelten Lebenszeiten der zur Kontrolle dienenden Transplantate aus Gruppe A (Tab. 1; Abb. 2) stimmen mit denen anderer Autoren überein (13, 1o3, 128, 15o, 152).

Vergleicht man die Funktionszeiten der mit Imurel behandelten Transplantate mit denen der ALG-behandelten Transplantate (Abb.2), so darf man nicht den numerisch begünstigten Schluß ziehen, daß die Herzen aus Gruppe C länger geschlagen haben als die aus Gruppe B. Denn eine Überprüfung nach dem t-Test von Student ließ keine signifikante Verlängerung der Gruppe C gegenüber der Gruppe B erkennen (Tab. 1b).

Hingegen läßt sich aus den Lebenszeiten der Transplantate in den Gruppen A, B und C eindeutig entnehmen, daß auch die alleinige Verwendung von

Azathioprine oder ALS bzw. ALG die Funktionsdauer von heterotopen Herztransplantaten verlängert. Bei Menschen war Azathioprine in Kombination mit anderen Medikamenten schon von vielen Autoren als Immunsuppressivum verwendet worden (12, 3o, 44, 49, 74, 1oo, 132, 158, 159). Daß auch die Monotherapie mit dem Purinantagonisten Azathioprine beim Hund immunsuppressiv wirkt, hatten früher schon D.A. BLUMENSTOCK et al. (22) nach Lungentransplantation, R.Y. CALNE (31) nach Nierentransplantation und J.P. CACHERA et al.(28) nach orthotoper sowie C. CHIBA et al. (34), J.K. CROSBY et al. (45) und H.C. STANSEL et al. (157) nach heterotoper Herztransplantation herausgefunden. Diese Wirkung des Imurels konnte in unseren Experimenten bestätigt werden.

Auch mit ALS bzw. ALG sind bereits Versuche durchgeführt worden, die die immunsuppressive Wirkung dieses Medikaments unter Beweis stellten. Nach anfänglichen Experimenten mehrerer Autoren mit Kaninchen-anti-mäuse-lymphocytenserum an hauttranspantierten Mäusen (59, 6o, 91, 173) haben 1966 H.M. ABAZA et al. (1) nach Verwendung von ALS, das vom Pferd gewonnen wurde, die Funktionszeiten von Hundenierentransplantaten bis maximal 79 Tage verlängern können. Das ALS wurde in einer Dosis von 3 ml pro kg K.G. verabreicht und hatte einen Lymphocytenagglutinationstiter von 1 : 768. Während diese Forschergruppe die intravenöse ALS-Injektion durchführten, weisen W.M. ABBOTT et al. (2) und E.J. HINCHEY et al. (67) auf ihre Erfolge mit subcutaner ALS-Verwendung hin. Interessant erscheint hierbei der Vergleich, den W.M. ABBOTT et al. (2) mit i.-v. Injektionen anstellten: Einmal verabreichten sie 1o ml/kg K.-G., das andere Mal o,5 ml/kg K.-G. und fanden keine Unterschiede in den Überlebenszeiten bei einem Lymphagglutinationstiter des ALS von 1 : 1o24. Schließlich haben R. LAWSON et al. (87) die Lebenszeiten von Hundenieren durch intraperitoneale Gaben von nur o,25 ml ALS / kg K.G. von durchschnittlich 6 auf 28 Tage verlängern können, wobei zu bemerken ist, daß die Dosis des ALS sehr gering war und das Serum

einen Lymphagglutinationstiter von nur 1 : 256 hatte. Im Gegensatz dazu hatte R. PICHLMAYR (125) bei seinen Nierentransplantationsversuchen am Hund ein höher trtriges ALS (Ly.-aggl.titer von 1 : 8192) zur Verfügung, außerdem verwendete er das ALS in i.-v. Injektionen und gab es 2 Mal am Tag in Dosen von je o,5 ml/kg K.-G. Das gleiche ALS wurde von P. MIKAELOFF et al. (111) nach Lebertransplantation verwendet und zeigte denselben Erfolg. Trotzdem darf man aus der signifikanten Verlängerung der Funktionszeiten bei R. PICHLMAYRs Experimenten von 9,1 auf 45,3 Tage ($p < o,oo5$) nicht ohne weiteres auf die stärkere Wirksamkeit des höhertitrigen Serums schließen, weil vergleichende Untersuchungen mit niedertitrigem ALS bei gleicher Applikationsweise nicht vorliegen.

Wir richteten uns in der Tagesdosierung nach den Angaben von R.PICHLMAYR (125), applizierten aber das ALS nicht zweimal täglich, sondern nur einmal am Tag, nachdem sich herausgestellt hatte, daß die immunsuppressive Wirksamkeit des ALS nicht von einer konstanten Lymphopenie über 24 Std. abhängt (1, 83, 91, 114). Die von uns in Gruppe C verwendeten Seren hatten Titer, die mit denen von J.P. CACHERAs (27) ALS übereinstimmten. Auch die Dosierung von einmal täglich 1 ml/kg K.-G. war die gleiche. J.P. CACHERA et al. (27) konnten damit die Lebenszeit von orthotopen Herztransplantaten bei Hunden von 9 auf 27 Tage im Durchschnitt verlängern. Zur gleichen Zeit, als wir unsere Versuche durchführten, erschienen Veröffentlichungen, die eine erfolgreiche ALS-Anwendung beim Menschen (23, 42, 1oo) und beim Hund (45, 126) schilderten, aber nicht mit unseren Ergebnissen verglichen werden dürfen, da keine Monotherapie mit ALS, sondern Kombinationstherapie des ALS mit Imurel und Cortisol betrieben worden war.

Die von anderen Autoren (81, 114, 125, 136) hervorgehobene geringere Infektionsanfälligkeit nach ALS-Behandlung fanden wir nicht bestätigt,

da etwa gleich viele Tiere aus den Gruppen B und C unter Infektionen litten.

Ein Vergleich der toleranten Gruppe E und der Kontrollgruppe A läßt keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit nach Toleranz gegen heterologes IgG erkennen (Tab. 1c). Allerdings soll man hierbei nicht außer acht lassen, daß die Hunde aus Gruppe A völlig unbehandelt waren, während die toleranten Tiere aus Gruppe E 6 Wochen lang mit ALG vorbehandelt waren. Ob die nicht signifikante Verlängerung der Lebenszeiten von durchschnittlich 6,8 $\pm$ o,8 auf 8,25 $\pm$ 1,o Tage (Tab. 1c) der Toleranz gegen IgG zuzuschreiben oder von der 6-wöchigen ALG-Vorbehandlung verursacht war, konnte erst durch Herztransplantationen an nicht toleranten, aber 6 Wochen lang mit ALG vorbehandelten Hunden geklärt werden. Die Transplantate dieser Gruppe D arbeiteten durchschnittlich 3 Tage weniger als die der toleranten Hunde aus Gruppe E. Der immunsuppressive Effekt des ALG scheint also durch eine vorher induzierte Toleranz gegen die IgG-Fraktion des Pferdeserums verstärkt oder zumindest nicht abgeschwächt zu sein (Tab. 1c). Diese von E.M. LANCE und D.W. DRESSER (83) und R.J. HOWARD und Mitarbeitern (68) schon früher experimentell nachgewiesene Wirkung der Toleranz beruht auf einem verminderten Immunabbau des Antigens ALG, da der größte Teil des Antigens, nämlich in unserem Fall die IgG-Fraktion des ALG, vom Organismus nicht mehr als Antigen erkannt wird (84). Die Vermutung, daß eine gegen IgG induzierte Toleranz den Organismus auch gegen das gesamte ALG tolerant machen könne, erwies sich in Experimenten mit Pferdeantihundelymphocytenglobulin als nicht haltbar (84, 85). Das bedeutet, daß wahrscheinlich eine Verstärkung des immunsuppressiven Effekts des ALG an Hunden, die gegen Pferde-IgG tolerant sind, nur den Bereich der IgG-Fraktion des ALG betreffen kann. Weil aber die Immunsuppressivität des Pferdeantihundelymphocytenserums nicht allein in der IgG-Fraktion, sondern zu einem geringen Teil auch im γ-A,γ-M (12o), im γ-T und in der β-Fraktion

lokalisiert ist (7o, 125), kann die Antigenizität und damit die Antikörperbildung gegen diese Proteinfraktionen durch eine PIgG-Toleranz nicht abgeschwächt werden.

Unterschiedliche Lebenszeiten der mit ALG vorbehandelten Hunde (Gruppe D und E) und der nur nach der Transplantation mit ALG behandelten Hunde (Gruppe C) sowie ein Vergleich zwischen den Gruppen A und D werfen die Frage nach der richtigen ALG-Dosierung und nach dem Nutzen einer ALG-Vorbehandlung auf. RJ. HOWARD und Mitarbeiter (68) stellten bei verschiedenen Dosierungen deutliche Unterschiede in der Überlebenszeit von Hauttransplantaten an toleranten Mäusen fest: Bei Verdoppelung der Dosis von o,5 ml auf 1,o ml Kaninchenantimäuselymphocytenserum verlängerte sich die Funktionsdauer von 13,3 $\pm$ o,3 auf 21,1 $\pm$ 1,6 Tage. Deshalb würden Rückschlüsse aus einem Vergleich der Gruppen C und E das Wirkungsbild der Toleranz verfälschen, denn die Hunde aus Gruppe C erhielten die vierfache Dosis der Versuchstiere aus Gruppe E. Ferner kann in Gruppe D die Immunsuppressivität des ALG durch Antikörperbildung beeinträchtigt sein, weil die Tiere 6 Wochen vor Transplantation bereits ALG erhielten (177). Dagegen dürfte in Gruppe C das ALS bzw. ALG uneingeschränkt immunsuppressiv gewirkt haben, weil die Antikörperbildung gegen ALG erst nach einem Zeitraum von rund 3 Wochen wirksam wird, wie M.A. HARDY et al. (65) in ihren Mäuseversuchen feststellten: Wenn sie die Mäuse 3o Tage vor Hauttransplantation mit ALG von Kaninchen behandelten, wurden die Hauttransplantate eher abgestoßen als wenn sie das ALG 12 Tage vorher verabreichten.

Die Transplantate der unbehandelten Hunde (Gruppe A) lebten im Durchschnitt länger als die der 6 Wochen vor Transplantation mit ALG sensibilisierten Hunde (Gruppe D). Vielleicht liegt das daran, daß im Pferdeantihundelymphocytenglobulin neben vielen heterologen Antikörpern gegen Lymphocyten, Granulocyten, bei ungenügender Absorption auch gegen Erythrocyten und Thrombocyten (125) zusätzlich Antikörper gegen die meisten Gewebe

des Empfängers enthalten sind. A. FATEHTMOGHADAM (56) und R. PICHLMAYR et al. (125) haben beschrieben, daß Pferdeantihunde-lymphocytenserum präcipitierende Antikörper gegen Hundeniere, -leber, -milz besitze. Daneben haben viele andere Autoren (5, 6o, 7o, 88, 137) im ALS Antikörper gegen homologe Organextrakte nachgewiesen. Schon 19o2 haben H.A. CHRISTIAN und T.F. LEEN (36) Kaninchen mit Rattenherzhomogenat immunisiert und leukocytotoxische Wirkungen des Antiserums erkennen können. Man kann durchaus erwägen, daß ein Hund, der 6 Wochen lang mit Antikörpern gegen Hundegewebe und damit auch gegen Hundeherzen "geimpft" worden ist, gegen ein transplantiertes Herz erfolgreicher angehen kann als ein völlig unbehandeltes Tier, das erst mit dem Zeitpunkt der Transplantation diese immunologische Information erhält.
R. PICHLMAYR (123,124), T.E. STARZL (159) und W. LAND (84) betonen besonders, daß die gegen IgG induzierte Toleranz anaphylaktische Reaktionen nach ALG- bzw. ALS-Gaben verhindern würde. Da unsere Versuchshunde aus den Gruppen C und D keinerlei ALS-bedingte allergische Erscheinungen erkennen ließen, können wir über letztgenannten Vorteil einer induzierten Toleranz keine Aussagen machen. Allerdings scheint diese Problematik in der ALG-Therapie am Menschen eine weitaus größere Rolle zu spielen (76).

III. Die Diagnose der Abstoßung mit Hilfe von EKG-Registrierungen, Blutbildbestimmungen und Enzymaktivitätsmessungen und die Beeinflussung dieser Parameter durch Operation und Immunsuppression.

1. E K G

Die EKG-Veränderungen, die in den ersten 72 Stunden nach der Transplantation aufgetreten sind, rühren im allgemeinen von der Ischämie während der Anstomosierung her. Die ST-Hebung innerhalb der ersten 24 Std. nach der Operation läßt darauf schließen, daß unmittelbar nach der Transplantation das subendocardiale Gewebe noch nicht ausreichend

versorgt war, während am 2. und 3. Tag bereits die ersten entzündlichen Veränderungen des Epicards in einer ST-Senkung ihren Ausdruck fanden. Eine Umkehrung der T-Welle, die vom 1. bis zum 3. Tag nach der Transplantation immer weniger häufig vorhanden war (Tab. 3), deutet auf Repolarisationsstörungen in den Ventrikeln hin, wie sie auch von S.F. SAYEGH und Mitarbeitern (138) und von R.B. VAND ERBEEK et al. (165) zu diesem Zeitpunkt gefunden wurden.

Im EKG der letzten 5 Tage vor Abstoßung lassen die fast bis zum Schluß konstant hoch bleibenden Spannungen in den Gruppen B, C und D und E erkennen, daß die Immunsuppression einen Spannungsabfall wie er in Gruppe A stattfand, verhinderte (Abb. 3a und 3b). Das würde bedeuten, daß aus dem EKG-Spannungsverlauf eines behandelten Transplantates eine Abstoßungsdiagnose schwieriger zu stellen ist als aus dem ziemlich eindeutigen und schnellen Spannungsabfall von unbehandelten Individuen (Abb. 19). Allerdings ist in den Abbildungen 3a und 3b der Spannungsabfall, der beim einzelnen Hund sehr deutlich war, durch die Mittelwertberechnungen überdeckt. Weil infolge der kurzen Lebenszeiten der Transplantate in Gruppe D fast die gleichen Werte in der Zeit von 1 Std. bis zum 2. Tag vor Abstoßung zur Berechnung herangezogen wurden, sind sich die Spannungsabnahmen der R-Zacken in diesen Zeiträumen ähnlich. Die relativ geringen Absolutwerte der EKG-Spannungen in den Gruppen D und E rühren von den sehr kleinen Spenderherzen her, die in diesen Gruppen transplantiert wurden. Übereinstimmend mit J.K. CROSBY et al. (45), N.P. DEPASQUALE et al. (48), F. JIN (73), E. MATEJICEK et al. (1o9), S.F. SAYEGH et al. (138), N.P. SINITSYN (152) und S.A. WESOLOWSKI et al. (17o) stellten wir eine verlangsamte Erregungsausbreitung in den Ventrikeln fest, die eine Verkleinerung (Tab. 2; Abb. 19) und eine Verbreiterung des QRS-Komplexes zur Folge hatte (Tab. 3). Diese Symptome dürften auf Ödembildung und Lymphocyteninfiltrationen zwischen den Muskelfasern beruhen und sind durch ähnliche EKG-Bilder bei den bisherigen Menschenherztransplantationen

bestätigt worden (11, 3o, 42, 74, 1o1). Während aber J.P. CACHERA (3o) weniger die "low voltage" als die qualitativen Veränderungen für ein Abstoßungskriterium hält, betonen C.N. BARNARD (12) und R.R. LOWER (92, 93), daß die niedrige Spannung ein notwendiges Diagnostikum für die akute Abstoßung des Herzens ist. Sie räumen aber zugleich ein, daß bei einer mehr chronisch verlaufenden Abstoßung das Bild einer Myocardischämie mit Änderungen der T-Welle und ST-Senkungen im Vordergrund steht. ST-Senkungen, die im Gegensatz zu den Ergebnissen von S.F. SAYEGH et al. (138), N.P. DEPASQUALE et al. (48) und G. DUREAU et al. (54) in unseren Versuchen im Zeitraum vor der Abstoßung etwas häufiger als ST-Hebungen vorkamen, lassen eher auf eine gefäßbedingte Myocardischämie (12) als auf diffuse Innenschichtschäden des Myocards schließen.
Bei S.F. SAYEGHs et al. (138) Versuchen und in unseren Experimenten war lediglich am 2. Tag vor Abstoßung eine Frequenzzunahme erkennbar, die man als kompensatorische Maßnahme des transplantierten Herzens im Stadium der Abstoßung erklären kann. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von F. JIN (73) galt in unseren Versuchen eine sich kontinuierlich von Tag zu Tag verlangsamende Schlagfolge des Transplantates - mit Ausnahme des vorletzten Tages - als ein typisches Zeichen einer Abstoßung. Auch G. DUREAU et al. (54), S.F. SAYEGH et al. (138) und J.K. CROSBY und Mitarbeiter (45) stellten dies in ihren Experimenten fest.

2. Blutbild

Daß die Leukocytenwerte bei allen Versuchstieren nach Transplantation ansteigen, wird als Folge des Operationstraumas und der Wundheilung gewertet. Bei den mit ALS bzw. ALG behandelten Hunden spielte sicher auch eine "Überschußreaktion" als Antwort auf die Zellzerstörung durch das ALS bzw. ALG mit (33, 122, 125). Ein Anstieg der Leukocyten um den Zeitpunkt der Abstoßung (Tab. 19), der nur bei zwei unbehandelten

Tieren und bei drei immunbehandelten Hunden nicht auftrat, rührt von einer Proliferation weißer Blutzellen während des Abstoßungsvorgangs her (44, 125), die durch entzündliche Prozesse in dem als Fremdorgan erkannten Transplantat hervorgerufen wird.

Es hat sich an den bisher mit ALG behandelten Menschen herausgestellt, daß eine Linksverschiebung sogar bei absoluten Leukopenien vorkam (132). R. PICHLMAYR et al. (122, 125) erklären es damit, daß das mit Ductus-thoracicus-Zellen hergestellte Pferdeantihundelymphocytenserum verhältnismäßig viele Antikörper gegen die Granulocyten enthalte und deshalb eine kurzfristige Myelopoese provozieren kann. Die erst nach einigen Tagen erscheinende Linksverschiebung bei den mit Imurel behandelten Hunden ist eine Manifestation der knochenmarksdepressiven Wirkung des Azathioprins (49).

Von den Autoren, die bisher mit ALS aller Arten eingehende Untersuchungen angestellt haben, fordert keiner für ein in-vi-vo wirksames Antiserum eine Lymphopenie (1, 5, 7o, 71, 91, 114, 125, 136, 176). Denn ihrer Meinung nach besteht die Wirkung eines ALS nicht ausschließlich darin, daß die Lymphocyten zerstört werden (1, 83, 91, 114). Festzustehen scheint nur, daß ALS durch Antikörpereigenschaften wirkt und am lymphatischen System angreift (125). Wenn aber trotz der Ergebnisse von E. BASSENGE et al. (13), die nach einer durch Autoimmunreaktion hervorgerufenen Lymphopenie an Hunden keine verlängerten Überlebenszeiten der Herztransplantate erzielten, die ALS-Wirkung auf die Lymphocyten als wesentlich gilt (58), so ist das auf die fast immer beobachteten Lymphopenien nach ALS-Gaben zurückzuführen (2, 72, 113, 118, 122, 125, 137, 167). Von unseren Versuchen weisen lediglich die Hunde der Gruppe C eine den bisherigen Experimenten entsprechende Lymphopenie auf (Tab. 6; Abb. 8). Dagegen konnten in den Gruppen D und E der 6 Wochen lang mit ALG vorbehandelten Hunde keine annähernd niedrigen Lymphocytenwerte erreicht werden; sie bewegten sich sogar meist in höheren Bereichen als in der unbehandelten Gruppe A. Wie bereits erwähnt, wurde den Hunden in den Gruppen D und E nur der vierte Teil der ALG-Dosis verabreicht, die in Gruppe C gegeben wurde,

was auch zu keiner echten Lymphopenie führen konnte (85). Vielleicht wirkte sich in den Gruppen D und E eine von W.B. CHEW und J.S. LAWRENCE (33), B.H. WAKSMAN et al. (166) und M.F.A. WOODRUFF (175) beobachtete "pharmakologische Toleranz" gegen das ALS und damit auch gegen den lymphopenischen Effekt des ALS nach 6-wöchiger Behandlung aus. Wie R.J. HOWARD et al. (68) an Mäusen und A.M. DENMAN mit seinen Mitarbeitern an Ratten (47) bereits feststellen konnten, wird der lymphopenische Effekt des ALG durch die gegen heterologes IgG induzierte Toleranz nicht verstärkt (Abb. 9 und 1o).
Um die Frage zu prüfen, ob die Lymphocytenzahl im peripheren Blut im direkten Zusammenhang mit dem Abstoßungsvorgang steht, werden diese Werte an den letzten 7 Tagen vor Abstoßung in Tabelle 2o und für Gruppe A in Abbildung 19 gesondert aufgeführt. Die unbehandelten Tiere aus Gruppe A haben am 6. und 2. Tag vor Abstoßung ihre höchsten Lymphocytenwerte, während die immunbehandelten Hunde der Gruppe B und C am Tag der Abstoßung selbst sehr hohe Werte erreichen, vorher jedoch signifikant niedrige Lymphocytenzahlen haben. Im Gegensatz dazu imponieren die Lymphocytosen in den Gruppen D und E (Tab. 2o). Ob der Zuwachs der Lymphocytenwerte in erster Linie durch kleine Lymphocyten verursacht war (125, 164), war nicht geprüft worden.
Die Hämoglobinwerte des 1.postoperativen Tages wurden jeweils am Morgen dieses Tages gemessen, also nachdem die Hunde 8 bis 1o Std. keine Infusionen mehr und bevor sie wieder Lösungen erhielten; so ist es erklärlich, daß die Hb-Konzentrationen bei fast allen Tieren am ersten postoperativen Tag erhöht waren (Tab. 9; Abb. 11). Vorangegangene Untersuchungen nach ALS-Behandlung zeigten, daß das ALS trotz vorheriger Absorption gegen Hundeerythrocyten noch antierythrocytär wirkte und leichte Hb-Abnahmen zur Folge hatte (122, 125). Auch am Menschen ließ sich nach längerer Behandlung eine geringe Anämie nachweisen (131). Ähnliche Erscheinungen nach Azathioprinbehandlung sind hinreichend bekannt

(49). Diese Ergebnisse konnten wir im großen und ganzen in unseren Versuchen bestätigen. Dagegen fanden wir im Gegensatz zu A.M. DENMAN und E.P. FRENKEL (47) keine zunehmende Hb-Verminderung bei toleranten Tieren. Allerdings hatten wir den toleranten Hunden eine durchschnittliche ALG-Dosis von o,2 ml/kg K.-G. dreimal wöchentlich gegeben, während A.M. DENMAN et al. (47) jeder Ratte täglich 2 ml verabreichten.

J. DAUSSET et al. (46) diskutieren eine Antigenverwandtschaft zwischen Lymphocyten und Thrombocyten, welche bei ALS- bzw. ALG-Behandlung immer eine Thrombopenie bedingen würde. Daß Azathioprine infolge der allgemein knochenmarksdepressiven Wirkung ebenfalls thrombopenisch wirkt, ist schon bekannt (49). Aus unseren Befunden kann man während des postoperativen Verlaufs keine Unterschiede in den Thrombocytenzahlen zwischen unbehandelten und immunbehandelten Hunden erkennen (Tab. 1o). In Anlehnung an J. MOWBRAYs (116) Interpretation eines Thrombocytenabfalls als ersten und brauchbarsten Hinweis auf eine Abstoßungskrise lassen sich im Thrombocytenverlauf in den letzten 7 Tagen vor der Abstoßung in Gruppe A am 5. Tag (Abb. 19), in den Gruppen B und E am 4. Tag und in Gruppe B und C am 3. Tag vor Abstoßung signifikant niedrige Werte errechnen (Tab. 21). J. MOWBRAY fand in 6o $^{o}/_{o}$ aller Fälle von Nieren- und Herztransplantationen einen sogenannten "thrombocyte-drop" am Beginn von Abstoßungskrisen. Er konnte mit Hilfe radioaktiv markierter Thrombocyten feststellen, daß sich bei beginnender Abstoßung die Thrombocyten vermehrt im transplantierten Organ ansammelten, dann bei erhöhten immunsuppressiven Dosen wieder ins periphere Blut gingen. Diese Befunde würden die zeitweiligen immunsuppressiven Erfolge mit gerinnungshemmenden Mitteln wie z.B. Heparin hinreichend erklären (4, 74).

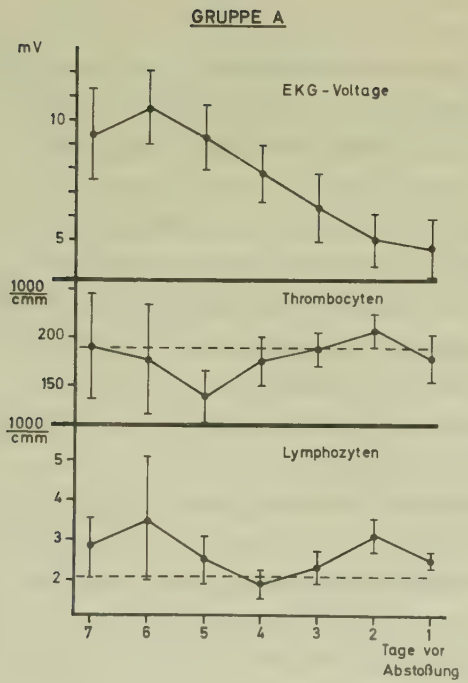

Abb. 19: EKG-Spannung, Thrombocyten und Lymphocyten der unbehandelten Hunde in den letzten 7 Tagen vor Abstoßung ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).

Die unterbrochenen Linien geben die Normalwerte an.

3. Enzymaktivitäten

Vergleicht man die Enzymnormalwerte aus unseren Versuchen mit denen anderer Autoren (6, 7, 39, 66, 86), so stimmen die GOT-Aktivitäten und die GPT-Werte überein (Tab. 22). Die LDH-Normalwerte liegen dagegen nach O. BACHMANNs (6, 7) und F. LARGIARDERs (86) Angaben in höheren Bereichen als die von M. CLAUVEL (39), C. HERFARTH (66) und uns gemessenen Aktivitäten. C. HERFARTH (66) fand für die ALD doppelt so hohe Normalwerte wie wir. Die CPK von jungen Hunden scheint eindeutig höher zu liegen (M. CLAUVEL (39)) als bei erwachsenen Hunden (66).

Bei der orthotopen Herzverpflanzung (39) werden Enzymaktivitätsanstiege an den ersten postoperativen Tagen zum erheblichen Teil von der Hypothermie und dem Bypassgeschehen (81, 13o) verursacht sein. Da aber in C. CHIBAS et al. (35) und in unseren Versuchen nur das heterotop transplantierte Herz während der Ischämiezeit unterkühlt wurde, scheint in diesen Ergebnissen der Einfluß des transplantierten Herzens selbst eine größere Rolle zu spielen. Nach E. KUHN et al. (81) liegen einem Enzymaktivitätsanstieg an den ersten postoperativen Tagen nicht die traumatische Schädigung des Herzmuskels direkt zugrunde, sondern vielmehr die indirekt durch Verletzung von Gefäßkapillaren verursachten Nekrosen. So ist es auch verständlich, daß die Enzymaktivitäten 1 bis 2 Std. nach der Transplantation noch nicht erhöht sind (Abb. 13 bis 18). K.A. ROSENKRANZ (134) findet nach experimenteller traumatischer Herzschädigung am Kaninchen ähnliche Ergebnisse. Außerdem muß an den ersten postoperativen Tagen an im übrigen symptomlose Schäden wie z.B. Gehirntraumen und Leberschäden gedacht werden, die einen LDH- und Transaminasenanstieg verursachen könnten. Schließlich bleibt die Frage zu beantworten, welchen Einfluß eine Barbituratnarkose auf die Enzymaktivitäten hat. D. SCHMIDT et al. (139) haben an Kaninchen festgestellt, daß die Aktivitäten der GOT und GPT nach einstündiger Narkosedauer gar nicht, die der LDH und der ALD nur gering nach

oben oder unten abweichen. Zuletzt sei noch darauf hingewiesen, daß bei den mit ALS bzw. ALG behandelten Hunden die postoperative Anstiege besonders hoch waren. Dem liegt wahrscheinlich die von M. CLAUVEL und Mitarbeitern (39) beschriebene Enzymfreisetzung aus den vom Antiserum zerstörten Blutzellen zugrunde. Darf man die von A. ENGLHARDT (55) in menschlichen Leukocyten gefundenen Enzymaktivitäten zum Vergleich heranziehen, so müßten durch ALS bzw. ALG-Injektionen vor allen die LDH und MDH, weniger die ALD und fast gar nicht die GOT und GPT betroffen sein. Die von uns durchgeführten Messungen in Gruppe C sind hierfür nur zum Teil relevant, weil die Blutabnahmen immer vor der ALS- bzw. ALG-Injektion erfolgten und die Aktivitätsanstiege nach 24 Std. schon wieder etwas abgefallen sein dürften.

Enzymaktivitätsänderungen als Indikatoren der Herztransplantatabstoßung wurden von mehreren Autoren am Hund (6, 7, 27, 35, 39, 143) und am Menschen (1o, 11, 12, 3o, 42, 96) untersucht. M. CLAUVEL (39) und E. SCHMIDT (14o) sind der Meinung, daß mikroskopisch festgestellte, aber klinisch symptomlose Nekroseherde im Herzmuskel sich wegen Änderungen der Zellwandpermeabilität im peripheren Blutplasma als Enzymaktivitätsanstiege äußern würden. Auf der einen Seite fanden D. A. COOLEY et al. (42) und R.R. LOWER et al. (96) signifikante Anstiege der LDH-Isoenzyme 1 und 2, der GOT und der CPK_1, auf der anderen Seite weisen C.N. BARNARD (1o, 12) und J.P. CACHERA (3o) darauf hin, daß eine massive immunsuppressive Therapie (z.B. Imurel, Cortisol und auch ALS) den diagnostischen Wert von Enzymaktivitätsanstiegen erheblich schmälert. O. BACHMANN und F.LARGIARDER (6, 86) unterließen in ihren Versuchen jegliche Immunsuppression, um die Aktivitätsbestimmungen möglichst wenig zu beeinträchtigen. Bei unseren unbehandelten Hunden zeigt nur die MDH in den letzten 5 Tagen vor Abstoßung keine signifikanten Aktivitätsanstiege und sogar die GPT

ist am 4. und 3. Tag vor Funktionsverlust erhöht. Daraus geht hervor, daß in unseren Untersuchungen sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten Hunden dieselben Enzyme ansteigen; lediglich in der Größe des Anstiegs kann man Unterschiede erkennen. So lassen die extrem hohen Werte der MDH, GOT, GPT und ALD in der mit Imurel behandelten Gruppe eine medikamentös bedingte Leberschädigung vermuten.
Die CPK gilt als herzspezifisches Enzym. Sie ist nach T.O. KLEINE (78) im Herzmuskel zum größten Teil im Cytoplasma lokalisiert, während sie im Skeletmuskel auch im Zellkern vorkommt. Wie es in den Experimenten von O. BACHMANN und F. LARGIARDER (6, 7, 86) an heterotopen Herztransplantationen und von J.P. CACHERA (27), M. CLAUVEL et al. (39) und K. SCHWARTZ et al. (143) an orthotopen Herztransplantationen bereits zum Ausdruck kam, stieg die CPK-Aktivität auch in unseren Versuchen sehr zuverlässig an (Abb. 13 und Abb. 2o). Zwar nehmen andere Enzymaktivitäten in diesem Zeitraum ebenfalls zu, jedoch liegt die CPK-Aktivität meist über den praeoperativen Ausgangswerten des Enzyms (Abb. 2o).
Daß die Aktivitätsmessungen der gesamten LDH nicht ganz so eindeutige Hinweise lieferten wie die CPK, haben bereits F. LARGIARDER et al. (86) festgestellt; sie geben an, daß die gesamte LDH wie auch die GOT zwar eine Tendenz zur Erhöhung zeigt, aber daß wegen der großen Streubreite hohe Einzelwerte nicht beweisend sind. Vielleicht hat das seine Ursache in der unterschiedlichen Isoenzymverteilung: Die herzspezifischen Isoenzyme können beim Menschen bis zu 8o °/o der Gesamt-LDH betragen, beim Hund nehmen LDH_1 und LDH_2 durchschnittlich nur 35 - 4o °/o ein (39). Das bedeutet, daß beim Hund relativ geringe Schäden an anderen LDH-haltigen Organen (z.B. Niere, Leber, Skeletmuskel und Gehirn) schon verhältnismäßig große Aktivitätsanstiege verursachen können und umgekehrt relativ große Schäden am Herzmuskel vorliegen müssen, um einen sichtbaren Aktivitätsanstieg der gesamten LDH beobachten zu können.

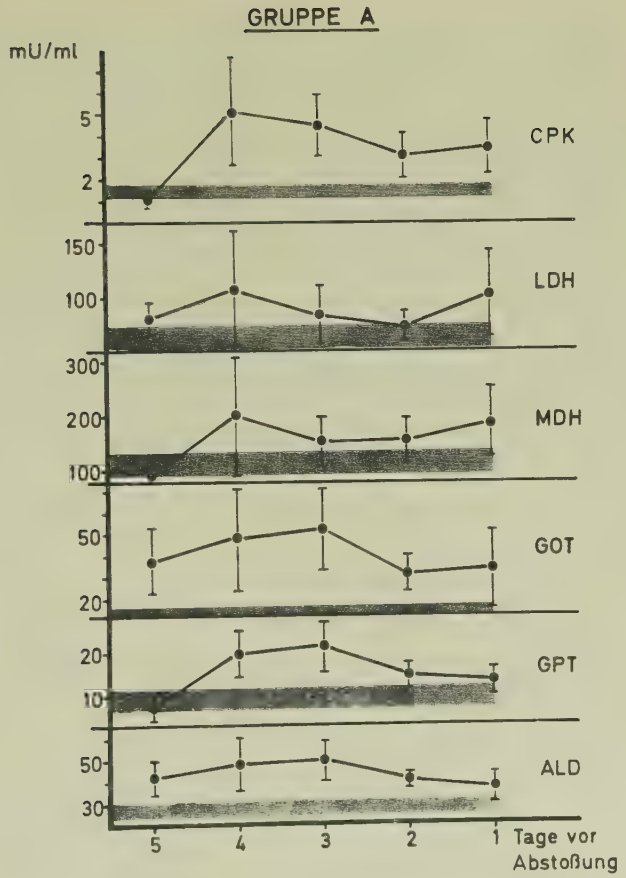

Abb. 2o: Enzymaktivitäten der unbehandelten Kontrollhunde in den letzten 5 Tagen vor Abstoßung ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).
Die praeoperativen Ausgangswerte sind zum Vergleich als graue Flächen hervorgehoben.

So haben D.A. KILLEN und E.A. TINSLEY (77) nach experimentell erzeugtem Coronarverschluß an Hunden um 9o °/o erhöhte LDH_1 und LDH_2-Aktivitäten nachgewiesen, während die Aktivität der gesamten LDH nur um 33 °/o zunahm. Trotzdem war bei unseren unbehandelten Versuchshunden am 5. Tag vor Abstoßung die LDH-Aktivität signifikant erhöht (Abb. 2o) und am gleichen Tag fielen die Thrombocyten im peripheren Blut ab (Abb. 19). J. WITT und Mitarbeiter (173) und H.D.WALLER et al. (167) fanden eine LDH-Aktivität von 217 µMol Substratumsatz proMinute bei $1o^{11}$ Thrombocyten und zeigten, daß beim Gerinnungsvorgang große Mengen an Lactat freiwerden. Auch A. KLUGE und H.HAUG (79) beschrieben einen 2-3 fachen LDH-, MDH- und ALD-Anstieg, wenn sie Plasma mit Thrombocyten 2-3fach anreicherten und gerinnbar machten. Diese Untersuchungen könnten darauf hinweisen, daß wir am 5. Tag vor Funktionsverlust des Herzens einen durch massiven Thrombocytenzerfall entstehenden LDH-Anstieg gemessen haben.

Die MDH ist in den meisten Organzellen fast gleichmäßig auf Mitochondrien und Cytoplasma verteilt, kommt aber im Herzmuskel zu 99 °/o ausschließlich im Cytoplasma vor, d.h. daß jede kleinste Störung der Zellintegrität eine erhöhte Aktivität im Blutplasma zur Folge haben muß, weshalb dieses Enzym zur Früherkennung zellzerstörender Vorgänge geeignet erscheint (35, 154). Schon C. CHIBA und Mitarbeiter (35) haben durch Formazandarstellung der histologischen Herzmuskelschnitte nach Abstoßung nachgewiesen, daß die MDH-Mengen in den Herzmuskelzellen deutlich vermindert waren; als Ursache dieser MDH-Freisetzung beschreiben sie eine negative Pyruvatbilanz der Herzmuskelzelle. In unseren Versuchen war die MDH-Aktivität in den letzten 5 Tagen vor Abstoßung nur in der mit Imurel behandelten Hundegruppe sichtbar über den praeoperativen Ausgangswert hinaus gesteigert (Tab. 13), in den übrigen Gruppen war sie als Diagnostikum nicht verwertbar.

Die GOT ist ähnlich der LDH vielleicht zu wenig herzspezifisch, um ihre Aktivitätszunahmen als alleinige Symptome der Transplantatabstoßung

betrachten zu können. E. BLAIR et al. (19) nahmen schon nach einfacher Thorakotomie ohne sonstige Manipulationen eine stark aktivierte GOT bei Hunden wahr. In unseren Versuchen sind zwar die prozentualen Zunahmen in den letzten Tagen vor Abstoßung nicht sehr beeindruckend, aber außer in der toleranten Gruppe E nachweisbar signifikant (Tab. 14). Die Anstiege in der Gruppe A in den letzten 5 Tagen müssen mit Abstoßungserscheinungen am Herztransplantat erklärt werden, da sie von einer Immunbehandlung nicht herrühren können (Abb. 16 und 2o). Auch O. BACHMANN et al. (6, 7) und M. CLAUVEL et al. (39) fanden neben unscheinbaren LDH-Aktivitätsanstiegen Zunahmen der GOT-Aktivitäten bei Abstoßungskrisen. Dagegen können die Erhöhungen in Gruppe B durch Imureltherapie bedingt sein (1oo).

F. LARGIARDER und Mitarbeiter (86) sowie O. BACHMANN et al. (6, 7) konnten keine über den Normbereich hinaus erhöhten GPT-Aktivitäten bei Abstoßungsvorgängen an Hundeherztransplantaten feststellen. Die in Gruppe A am 4. und 3. Tag vor Abstoßung vorhandenen Aktivitätssteigerungen der GPT deuten auf massive Zellzerstörungen am Herzmuskel zu diesem Zeitpunkt hin, wie sie auch bei Herzinfarkten schon gesehen wurden (14o). Da die GPT als hoch leberspezifisches Enzym gilt, und bei Herzinfarkten die Leber minderdurchblutet sein kann, wäre hiermit der Anstieg beim Herzinfarkt, nicht aber bei Transplantatabstoßung zu erklären. Lediglich die über den ganzen postoperativen Verlauf aufgetretenen extrem hohen GPT-Aktivitäten in der mit Imurel behandelten Gruppe B lassen sich auf Leberzellschäden zurückführen, auch wenn bei diesen Hunden noch keine histologischen Veränderungen der Leber zu erkennen waren. Die Fructose-1,6-diphosphataldolase ist das typische Muskelenzym, kommt in erster Linie im Skeletmuskel, weniger im Herzmuskel, in der Leber, in der Niere und in Erythrocyten vor (14o). Bereits C. CHIBA et al. (35) haben darauf verwiesen, daß vor allem bei einem akuten Geschehen deutliche Aktivitätssteigerungen der ALD erwartet werden dürfen.

Derartige akute Prozesse scheinen sich in der Gruppe A der unbehandelten Tiere schon 5 Tage vor Abstoßung anzukündigen und am 3. und 2. Tag manifest zu werden, denn an diesen Tagen wurden signifikant erhöhte ALD-Aktivitäten gemessen (Tab. 16). Ähnliches findet sich in Gruppe D am 3. und 2. Tag und in Gruppe C und E erst am 1. bzw. 2 Tag vor Abstoßung. Die auffallend hohe ALD-Aktivität in Gruppe B könnte mit der toxischen Wirkung des Imurels auf die Leber erklärt werden, da nach F!W.SCHMIDT (14o) die Leber neben hohem LDH-, MDH-, GOT- und GPT-Gehalt auch viel ALD enthält.

Durch Enzymbestimmungsmethoden, wie wir sie hier angewendet haben, werden keine Absolutmengen erfaßt, sondern Aktivitäten der Enzyme gemessen. Schwankungen der Aktivitäten können sowohl Folge einer Zu- oder Abnahme der absoluten Enzymmenge als auch Ausdruck einer Aktivierung oder Inaktivierung der immer gleichbleibenden Enzymmenge sein. U.BÄR und S. OHLENDORF (8) haben in Versuchen an menschlichen Enzymen nachgewiesen, daß über die Norm erhöhte Aktivitäten nicht nur von einem vermehrten Zustrom des Enzyms, sondern auch durch langsame Elimination aus dem intravasalen Bereich herrühren können. In ihren Experimenten wird speziell das herzspezifische Isoenzym LDH_1 am langsamsten eliminiert, gefolgt von GPT, ALD, MDH und CPK, während die LDH_5 die kürzeste Halbwertszeit hat. Deshalb liegt der Wert der Enzymaktivitätsmessungen wohl darin, daß sie, wie J.P. CACHERA (3o), M. CLAUVEL et al. (39) und R.R. LOWER et al. (96) bereits festgestellt haben, eine aufschlußreiche Ergänzung zu den übrigen Parametern der Abstoßungsdiagnose eines transplantierten Herzens darstellen, jedoch nicht überbewertet oder gar isoliert gesehen werden dürfen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

I. Die durchschnittliche Funktionszeit von cervikal transplantierten homologen Hundeherzen konnte nach immunsuppressiver Monotherapie mit Azathioprine auf $10,5 \pm 1,5$ Tage ($p = 0,03$) und nach Behandlung mit Pferdeantihundelymphocytenserum bzw. -globulin auf $16,0 \pm 3,6$ Tage ($p = 0,02$) verlängert werden. Die Transplantate von unbehandelten Hunden schlugen $6,8 \pm 0,8$ Tage.

II. Cervikale Herztransplantate an Hunden, die vor der Transplantation gegen IgG eines normalen Pferdeserums tolerant gemacht und 6 Wochen lang mit Pferdeantihundelymphocytenglobulin vorbehandelt worden waren, lebten $8,25 \pm 1,25$ Tage und schlugen 3 Tage länger ($p < 0,05$) als Herztransplantate an Hunden, die 6 Wochen vor der Transplantation mit entsprechenden Dosen des gleichen ALG sensibilisiert worden waren. Das läßt darauf schließen, daß die Immunsuppressivität des ALG bei IgG-toleranten Tieren nicht abgeschwächt ist, während sie bei 6 Wochen vorher sensibilisierten Hunden infolge Antikörperbildung beeinträchtigt wird.

III. Die Funktion des Transplantates wurde mit Hilfe von EKG-Registrierungen über 2 epicardiale Elektroden täglich überprüft. Verkleinerungen ("low voltage") und Verbreiterungen des QRS-Komplexes, sowie ST-Strecken- und T-Wellenänderungen und ständig abnehmende Kontraktionsfrequenzen ließen die Erkennung der Abstoßungskrise zu. Während die Spannung der R-Zacken bei den unbehandelten Transplantaten bis zum Funktionsverlust konstant um den gleichen Betrag abnahm, fiel sie bei allen behandelten Transplantaten 1 bis 2 Tage vor Abstoßung plötzlich ab.

IV. a) In der frühen postoperativen Phase zeigten sich bei allen Tieren Leukocytosen, bei den mit Imurel behandelten und bei den nur nach der Transplantation mit ALS bzw. ALG behandelten Hunden Lymphopenien und leichte

Anämien; die Thrombocyten verhielten sich meist indifferent.
b) Einige Tage vor und zum Zeitpunkt der Abstoßung selbst wurden häufig Leukocytosen gefunden. Signifikante Lymphocytosen zeigten sich bei den unbehandelten Hunden am 2. und 1. Tag vor Abstoßung. Während die 6 Wochen lang mit ALG vorbehandelten und die toleranten Hunde ebenfalls an starken Lymphocytosen litten, verursachten ALS in höheren Dosen und Azathioprine Lymphopenien. Bei allen Hundegruppen trat ein signifikanter und prognostisch wichtiger Abfall der peripheren Thrombocyten zwischen dem 5. und 3. Tag vor der Abstoßung auf.

V. Enzymaktivitätsmessungen im Plasma des peripher-venösen Blutes erwiesen sich als wertvolle Hilfe bei der Abstoßungsdiagnose. Die Aktivitäten der Creatinphosphokinase zeigten einige Tage, bevor die transplantierten Herzen zu schlagen aufhörten, sowohl bei unbehandelten als auch bei immunbehandelten Hunden signifikante Anstiege; für die Glutamatoxalacetattransaminase wurden bei den unbehandelten, bei den mit Imurel und bei den mit ALS behandelten Individuen Aktivitätszunahmen gemessen. Erhöhungen der Glutamatpyruvattransaminasen-Aktivität konnten nur in der nicht immunbehandelten Hundegruppe als Diagnostikum gelten. Die Aktivitäten der gesamten Lactatdehydrogenase und der Fructose-1,6-diphosphataldolase bewährten sich als frühe Abstoßungsindikatoren. Sie deuteten bereits am 5. bzw. 4. Tag vor der Abstoßung auf Abstoßungsvorgänge hin. Dagegen war die Malatdehydrogenase, die im Herzmuskel besonders reichlich vorhanden sein soll, als abstoßungsdiagnostisches Hilfsmittel nicht brauchbar.
Imurel verursachte als Ausdruck allgemeiner Organschädigungen vor allem Aktivitätserhöhungen der LDH, MDH, GOT, GPT und ALD, während ALS-Gaben nur LDH- und MDH-Aktivitätsanstiege zur Folge hatten.

Tabelle 1a: Überlebenszeiten der einzelnen Transplantate

	Anzahl	Nr.	Behandlung	Funktionsdauer (Tage)
Gruppe A	10	21 K	keine	7
		HH 14	"	5
		HH 27	"	7
		HH 29	"	10
		HH 31	"	11
		HH 39	"	6
		HH 47	"	5
		HH 50	"	6
		HH 54	"	3
Gruppe B	4	HH 3	Imurel	7
		HH 5	"	9
		HH 7	"	14
		HH 10	"	12
Gruppe C	4	HH 20	ALS	15
		HH 21	"	8
		HH 32	ALG	12
		HH 35	"	29
Gruppe D	4	HH 57	6-wöchige ALG-Vorbehandlung	5
		HH 58	"	8
		HH 59	"	5
		HH 60	"	3
Gruppe E	4	HH 40	6 Wochen mit ALG vorbehandelt und gegen PIgG tolerant	10
		HH 43	"	6
		HH 44	"	7
		HH 45	"	10

Tabelle 1b: Signifikanzberechnung nach Student (t-Test) für die mittleren Überlebenszeiten der Gruppen A, B, C.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Gruppe A	--	$p = 0,03$	$p = 0,02$
Gruppe B	$p = 0,03$	--	$p = 0,15$
Gruppe C	$p = 0,02$	$p = 0,15$	--

Tabelle 1c: Signifikanzberechnung nach Student (t-Test) für die mittleren Überlebenszeiten der Gruppen A, D, E.

	Gruppe A	Gruppe D	Gruppe E
Gruppe A	--	$p = 0,12$	$p = 0,14$
Gruppe D	$p = 0,12$	--	$p < 0,05$
Gruppe E	$p = 0,14$	$p < 0,05$	--

Tabelle 2: EKG-Spannungen der R-Zacken ($\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$ in mV) in den 5 verschiedenen Gruppen an den ersten drei postoperativen und den letzten 7 Tagen vor Funktionsverlust.

Zeit		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
1 Std. post Op.	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	8,76±2,25	5,13±0,52	8,95±1,46	8,68±2,48	6,37±1,06
	n	7	3	4	4	4
1 Tag post Op.	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	7,88±1,61	7,25±1,44	8,11±0,88	2,43±0,62	4,43±1,28
	n	10	4	4	4	4
2 Tage post Op.	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	6,96±0,99	5,13±0,65	7,38±1,14	3,33±1,28	2,68±0,36
	n	10	4	4	4	4
3 Tage post Op.	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	5,87±1,42	5,17±0,44	8,58±1,36	3,60±1,21	2,23±1,00
	n	10	3	4	4	4
7 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	9,40±1,90	6,35±0,64	4,36±2,05	---	2,60±1,13
	n	8	2	4		3
6 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	10,56±1,52	6,70±0,84	4,69±2,45	---	3,85±1,88
	n	8	3	4		4
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	9,29±1,35	6,70±0,33	4,66±1,80	8,26±3,87	3,88±1,44
	n	9	3	4	3	4
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	7,83±1,12	6,70±0,91	4,38±1,68	3,00±0,62	2,54±0,74
	n	9	3	4	3	4
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	6,43±1,55	3,43±1,55	4,69±1,71	3,90±1,53	3,68±0,97
	n	10	4	4	4	4
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	5,08±1,19	3,06±1,16	4,94±1,69	3,80±1,25	3,46±0,81
	n	10	4	4	4	4
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	4,76±1,22	2,45±0,78	3,58±1,75	3,80±0,32	2,22±1,25
	n	10	4	4	4	4
Tag der Abstoßung	$\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$	0	0	0	0	0
	n	10	4	4	4	4

Tabelle 3: Häufigkeit der einzelnen EKG-Veränderungen. EKG-Befunde von weniger als 9 Tage überlebenden Transplantaten, die schon in den ersten 3 postoperativen Tagen Abstoßungsbefunde aufwiesen, wurden in den letzten 5 Überlebenstagen berücksichtigt.

Zeit	Anzahl der Befunde	QRS-Komplex			ST-Strecke			T-Welle			Frequenz			
		unverändert	verändert		unverändert	gesenkt	gehoben	normal	umgekehrt		erhöht	niedriger	höher	gleich	unregelmäßig
1 Std. post Op.	27	24	3		10	7	10	13	9	5					
1 Tag post Op.	25	10	15		5	8	12	5	15	5	6	18	1		
2 Tage post Op.	20	9	11		7	10	3	3	13	4	18	2			
3 Tage post Op.	18	12	6		6	6	6	4	9	5	6	8	4		
		unverändert	verkleinert(R)	verbreitert											
5 Tage vor Abst.	12	2	10	5	1	7	4	2	8	2	7	4	1		
4 Tage vor Abst.	15	2	13	10	2	8	5	3	10	2	9	4	1	1	
3 Tage vor Abst.	23	3	16	11	3	12	8	5	12	6	13	8	2	3	
2 Tage vor Abst.	26	1	18	9	6	10	10	4	12	10	7	13	4	3	
1 Tag vor Abst.	27	1	17	10		22	5	3	13	11	17	6	4	4	

Tabelle 4: Differentialblutbild der unbehandelten Hundegruppe A.
Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Absolutzahlen, vom Zeitpunkt der Transplantation an gerechnet.

Zeit	Hunde-Anzahl n	Leukocyten	Granulocyten			Lymphocyten	Monocyten
			Stab-, Segment-kernige		Eosino-phile		
prae Op.	10	10444 ±983	845 ±86	6134 ±697	565 ±148	2438 ±402	586 ±164
1 Tag post Op.	10	22230 ±1282	2505 ±301	16096 ±1259	420 ±126	1634 ±255	1552 ±193
2 Tage post Op.	10	20830 ±1535	2105 ±353	14749 ±1480	610 ±209	2274 ±386	1388 ±269
3 Tage post Op.	10	20040 ±2030	2335 ±306	13078 ±1673	542 ±282	2999 ±293	1218 ±215
4 Tage post Op.	9	19377 ±2324	1535 ±223	12373 ±1938	535 ±134	3505 ±687	1645 ±319
5 Tage post Op.	9	19255 ±1537	1963 ±401	13174 ±1220	479 ±108	2568 ±357	1172 ±266
6 Tage post Op.	7	17257 ±1267	2505 ±634	11138 ± 789	706 ±184	2110 ±334	1198 ±172
7 Tage post Op.	5	15100 ±1661	1796 ±459	10130 ±1248	462 ±203	1732 ±424	954 ±46
8 Tage post Op.	3	14100 ±2364	1787 ±219	8498 ±807	309 ±67	1867 ±783	1671 ±858
9 Tage post Op.	2	15300 ±1500	1599 ±81	8891 ±255	390 ±114	2019 ±501	2313 ±1071
10 Tage post Op.	2	13850 ±2250	2126 ±194	8075 ±2391	322 ±0	2555 ±462	796 ±332
11 Tage post Op.	1	14300	1430	10296	429	1287	858

Tabelle 5: Differentialblutbild der mit Imurel behandelten Hundegruppe B. Angeführt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Absolutzahlen, vom Zeitpunkt der Transplantation an gerechnet.

Zeit	Hunde-Anzahl n	Leukocyten	Granulocyten			Lymphocyten	Monocyten
			Stab-,	Segment-kernige	Eosino-phile		
prae Op.	4	11600	936	8111	410	1892	249
		±2650	±272	±2046	±71	±386	±96
2 Tage post Op.	4	21567	2243	16777	206	1818	511
		±2377	±764	±1681	±27	±305	±91
4 Tage post Op.	4	18900	3119	13100	228	1719	432
		±3894	±1394	±2629	±3	±293	±126
6 Tage post Op.	4	15520	2195	10699	120	2041	385
		±3304	±598	±2332	±0	±617	±91
8 Tage post Op.	3	17900	3612	10102	554	3193	704
		±4551	±1211	±2627	±0	±863	±75
10 Tage post Op.	2	19433	4141	11247	---	3473	379
		±4403	±571	±2631		±1443	±107
12 Tage post Op.	2	15900	3705	10482	---	1395	159
		±6100	±2235	±3818		±75	±61

Tabelle 6: Differentialblutbild der nach der Transplantation mit ALS bzw. ALG behandelten Hundegruppe C. Angeführt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, vom Zeitpunkt der Operation an gerechnet.

Zeit	Hunde Anzahl n	Leukocyten	Granulocyten Stab-,	Segment-kernige	Eosino-phile	Lymphocyten	Monocyten
prae Op.	4	10400 ±1803	599 ±202	6356 ±1169	564 ±417	2121 ±473	708 ±283
1 Tag post Op.	4	24940 ±1969	3773 ±772	18553 ±1568	---	1240 ±201	1287 ±175
2 Tage post Op.	4	25940 ±2997	3364 ±832	18884 ±1158	197 ±4	2604 ±1332	789 ±161
3 Tage post Op.	4	17920 ±2487	1556 ±616	12696 ±1564	462 ±90	2450 ±700	940 ±233
4 Tage post Op.	4	15620 ±1202	1448 ±549	10796 ±932	333 ±168	1590 ±263	1482 ±372
5 Tage post Op.	4	14680 ±2533	2051 ±664	8860 ±1323	412 ±156	1896 ±536	1457 ±333
6 Tage post Op.	4	15620 ±2287	1884 ±572	10866 ±1440	647 ±277	1069 ±255	1442 ±459
7 Tage post Op.	4	14040 ±2498	1403 ±389	9904 ±1638	382 ±178	1393 ±221	1187 ±613
8 Tage post Op.	4	12800 ±3302	1268 ±217	8521 ±2185	---	1607 ±459	1256 ±625
9 Tage post Op.	3	11425 ±1314	1118 ±306	7816 ±961	188 ± 36	1319 ±133	1041 ±182
10 Tage post Op.	3	10600 ±1101	995 ±456	7309 ±588	190 ±84	1034 ±217	1111 ±380
11 Tage post Op.	3	9333 ±1309	515 ±179	7105 ±1042	162 ±77	925 ±269	653 ±244
12 Tage post Op.	3	10833 ±1725	1082 ±245	7433 ±1521	---	1738 ±165	533 ±124
13 Tage post Op.	2	10950 ±1350	1376 ±224	7856 ±1616	123 ±0	843 ±597	753 ±15
14 Tage post Op.	2	12600 ±2100	1691 ±956	8442 ±672	---	1649 ±704	494 ±347
15 Tage post Op.	2	13450 ±850	1623 ±237	9529 ±1339	143 ±0	971 ±542	816 ±186

Tabelle 6 (Fortsetzung): Differentialblutbild vom 16. bis 29. Tag nach Transplantation (betrifft nur HH 35)

Zeit	Hunde Anzahl n	Leukocyten	Granulocyten			Lymphocyten	Monocyten
			Stab-,	Segment-kernige	Eosino-phile		
16 Tage post Op.	1	12600	1260	8820	252	1134	378
17 Tage post Op.	1	12700	1905	8128	---	1270	635
18 Tage post Op.	1	12700	2032	9525	127	381	127
19 Tage post Op.	1	11200	784	9184	224	336	336
20 Tage post Op.	1	10700	1070	8667	---	107	642
21 Tage post Op.	1	11500	690	9085	115	1035	460
22 Tage post Op.	1	11400	1026	9006	114	1026	114
23 Tage post Op.	1	6700	804	4824	67	670	335
24 Tage post Op.	1	9200	1196	7176	184	552	92
25 Tage post Op.	1	13600	544	11696	136	816	408
26 Tage post Op.	1	10800	1188	8424	324	540	324
27 Tage post Op.	1	10500	525	9030	105	525	315
28 Tage post Op.	1	11200	1568	8400	224	784	224
29 Tage	1	13100	655	10218	---	1572	393

Tabelle 7: Differentialblutbild der Hundegruppe D, die 6 Wochen lang vor der Transplantation und nach der Transplantation mit ALG behandelt wurden. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Absolutzahlen, vom Zeitpunkt der Transplantation an gerechnet.

Zeit	Hunde Anzahl n	Leukocyten	Granulocyten			Lymphocyten	Monocyten
			Stab-,	Segment-kernige	Eosino-phile		
prae Op.	4	9375 ±3199	902 ±327	5796 ±2078	330 ±110	2015 ±725	462 ±262
1 Tag post Op.	4	20700 ±5069	4199 ±1467	13059 ±3328	910 ±0	1855 ±571	1249 ±362
2 Tage post Op.	4	21350 ±2908	2035 ±1171	14047 ±2290	482 ±138	3468 ±290	1560 ±362
3 Tage post Op.	4	20788 ±1682	1968 ±238	13803 ±1609	599 ±199	3453 ±724	909 ±312
4 Tage post Op.	3	23200 ±1102	1743 ±612	14272 ±535	565 ±342	4877 ±318	1733 ±408
5 Tage post Op.	3	19500 ±982	1673 ±95	10997 ±1999	382 ±204	5400 ±1247	1176 ±145
6 Tage post Op.	1	20800	2704	13728	624	2912	832
7 Tage post Op.	1	20150	1008	5844	---	9471	3827
8 Tage post Op.	1	28100	1967	16017	---	8992	1124

Tabelle 8: Differentialblutbild der Hundegruppe E, die wie Gruppe D behandelt worden war und zusätzlich vor der Transplantation gegen Pferdeserum-IgG tolerant gemacht worden war. Angeführt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Absolutzahlen, vom Zeitpunkt der Operation an gerechnet.

Zeit	Hunde Anzahl n	Leukocyten	Granulocyten Stab-,	Segment-kernige	Eosino-phile	Lymphocyten	Monocyten
prae Op.	4	12040 ±1924	853 ±439	7379 ±1478	697 ±299	2296 ±221	903 ±222
1 Tag post Op.	4	27240 ±3416	4210 ±1244	19039 ±1891	431 ± 23	3130 ±981	1346 ±691
2 Tage post Op.	4	25960 ±3240	2748 ±520	17044 ±1873	1622 ±396	3806 ±1155	1218 ±241
3 Tage post Op.	4	23100 ±1905	1683 ±435	15010 ± 828	1320 ±579	3786 ±601	1751 ±295
4 Tage post Op.	4	21740 ±2695	1947 ±671	12090 ±1139	1082 ±475	4970 ±1061	1820 ±456
5 Tage post Op.	4	17360 ±1576	2140 ±348	10176 ±1300	649 ±175	3673 ±494	923 ±227
6 Tage post Op.	4	23250 ±5683	3021 ±1146	14599 ±4721	1510 ±0	3840 ±882	1086 ±277
7 Tage post Op.	3	18867 ±5120	2798 ±960	10703 ±3989	516 ±119	2919 ±1174	1698 ±301
8 Tage post Op.	2	18000 ±9400	1440 ±752	11716 ±6642	208 ± 61	3447 ±1211	1217 ±701
9 Tage post Op.	2	13900 ±2100	1331 ±269	8492 ±468	---	2788 ±1372	1289 ±9
10 Tage post Op.	2	22700 ±6400	2416 ±785	14505 ±5866	163 ±0	3254 ±1799	2445 ±1630

Tabelle 9: Hämoglobinkonzentrationen in den verschieden behandelten Gruppen. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Absolutwerte (g%) vom Zeitpunkt der Operation bis zur Abstoßung der einzelnen Transplantate (n aus den Tabb. 4, 5, 6, 7, 8 zu entnehmen).

Zeit	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E	Zeit	Gruppe C
prae Op.	14,62 ±0,35	15,35 ±0,62	14,77 ±1,04	12,88 ±0,32	12,63 ±0,80		
1 Tag post Op.	17,16 ±0,69		17,51 ±1,28	15,58 ±1,64	13,92 ±1,42	16 Tage post Op.	12,48
2 Tage post Op.	15,10 ±0,42	14,23 ±0,44	16,03 ±0,75	14,20 ±1,10	12,70 ±0,82	17 Tage post Op.	12,53
3 Tage post Op.	14,86 ±0,42		14,64 ±1,23	12,85 ±1,54	12,65 ±0,90	18 Tage post Op.	11,09
4 Tage post Op.	14,51 ±0,42	13,20 ±0,44	15,01 ±1,13	12,60 ±2,04	12,97 ±0,83	19 Tage post Op.	11,28
5 Tage post Op.	13,92 ±0,46		14,29 ±0,95	10,77 ±1,28	13,20 ±0,75	20 Tage post Op.	10,98
6 Tage post Op.	13,74 ±0,41	13,72 ±0,49	14,09 ±0,95	9,7	12,89 ±1,01	21 Tage post Op.	11,48
7 Tage post Op.	13,03 ±0,92		14,28 ±0,85	10,0	13,29 ±1,20	22 Tage post Op.	12,48
8 Tage post Op.	12,23 ±0,39	12,90 ±0,40	14,17 ±1,10	9,8	15,01 ±1,65	23 Tage post Op.	
9 Tage post Op.	13,05 ±0,25		13,42 ±0,57	-.-	13,29 ±0,14	24 Tage post Op.	11,66
10 Tage post Op.	14,25 ±0,75	11,88 ±0,77	13,51 ±0,68	-.-	14,44 ±1,35	25 Tage post Op.	11,73
11 Tage post Op.	12,24		12,90 ±0,80	-.-	-.-	26 Tage post Op.	11,17
12 Tage post Op.	-.-	10,35 ±0,75	12,50 ±0,50	-.-	-.-	27 Tage post Op.	12,33
13 Tage post Op.	-.-		12,94 ±1,06	-.-	-.-	28 Tage post Op.	11,67
14 Tage post Op.	-.-		12,79 ±0,95	-.-	-.-	29 Tage post Op.	12,41
15 Tage post Op.	-.-	-.-	12,70 ±1,04	-.-	-.-		

Tabelle 10: Thrombocyten in den 5 verschieden behandelten Gruppen. Angeführt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Absolutzahlen vom Zeitpunkt der Operation bis zur Abstoßung der einzelnen Transplantate (n ist aus den Tabb. 4, 5, 6, 7, 8 zu entnehmen).

Zeit	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E	Zeit	Gruppe
prae Op.	204167 ±34749	176667 ±27756	157600 ±9995		251667 ±61938		
1 Tag post Op.	219167 ±60656		195000 ±29189		190000 ±26671	16 Tage post Op.	200000
2 Tage post Op.	194167 ±16719	146667 ±16118	161800 ±27196		170833 ±17018	17 Tage post Op.	150000
3 Tage post Op.	183333 ±25452		168000 ±20464		161000 ±13400	18 Tage post Op.	165000
4 Tage post Op.	202500 ±25122	146667 ±19339	128600 ±22958		168000 ±12443	19 Tage post Op.	294000
5 Tage post Op.	173333 ±29359		119000 ±12140		176000 ±19183	20 Tage post Op.	204000
6 Tage post Op.	141000 ±13112	126000 ±19183	164000 ±47837		152500 ±20156	21 Tage post Op.	251000
7 Tage post Op.	150000 ±15293		141600 ±22265		181667 ±34722	22 Tage post Op.	349000
8 Tage post Op.	150000 ±0	133333 ±3337	135000 ±31590		202500 ±47642	23 Tage post Op.	300500
9 Tage post Op.	180000 ±20060		156250 ±33873	---	205000 ±5015	24 Tage post Op.	214000
10 Tage post Op.	172500 ±22567	145000 ±5015	173750 ±31317	---	160000 ±20060	25 Tage post Op.	200500
11 Tage post Op.	120000		160000 ±26489	---	---	26 Tage post Op.	160000
12 Tage post Op.	---	130000 ±20060	139333 ±26148	---	---	27 Tage post Op.	211000
13 Tage post Op.	---		191000 ± 9027	---	---	28 Tage post Op.	250500
14 Tage post Op.	---		217500 ±77732	---	---	29 Tage post Op.	250000
15 Tage post Op.	---	---	144000 ±36108	---	---		

Tabelle 11: CPK-Aktivitäten in den 5 verschieden behandelten Gruppen an den ersten drei postoperativen Tagen und an den letzten 5 Tagen vor Abstoßung (mU/ml).

Zeit		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
prae Op.	$\bar{x}$	1,807	1,165	1,138		0,265
	$s\bar{x}$	±0,766	±0,318	±0,484		±0,118
	n	8	4	4		4
post Op.	$\bar{x}$	4,278	4,125	2,913	10,07	0,885
	$s\bar{x}$	±1,522	±1,139	±0,853	±8,24	±0,756
	n	5	4	3	3	3
1 Tag post Op.	$\bar{x}$	13,92	9,118	37,128	30,48	3,77
	$s\bar{x}$	±3,16	±4,394	±15,336	±13,32	±1,732
	n	9	4	3	4	4
2 Tage post Op.	$\bar{x}$	8,856	3,477	13,482	4,969	1,486
	$s\bar{x}$	±2,120	±1,013	±5,110	±2,577	±0,648
	n	9	3	3	4	4
3 Tage post Op.	$\bar{x}$	6,225	2,92	10,682	3,313	1,326
	$s\bar{x}$	±1,497	±0,00	±2,756	±1,642	±0,346
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	1,102	3,963	3,895	≠	6,452
	$s\bar{x}$	±0,296	±0,531	±1,332		±5,391
	n	5	3	4		3
	p	0,118	0,0004	0,047		0,17
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	5,117	2,903	3,683	≠	4,142
	$s\bar{x}$	±2,501	±0,582	±1,267		±3,309
	n	6	4	4		4
	p	0,08	0,02	0,08		0,23
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	4,594	2,610	3,260	1,325	4,481
	$s\bar{x}$	±1,150	±1,150	±1,453	±1,071	±2,666
	n	7	2	4	3	4
	p	0,03	0,20	0,23	0,43	0,12
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	3,16	4,97	3,629	19,478	6,450
	$s\bar{x}$	±1,05	±3,366	±1,846	±17,420	±2,909
	n	9	3	4	2	4
	p	0,07	0,20	0,12	0,17	0,05
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}$	3,429	5,975	6,599	3,379	6,660
	$s\bar{x}$	±1,266	±2,614	±1,587	±2,945	±3,913
	n	9	4	4	4	4
	p	0,07	0,048	0,08	0,28	0,08
Tag der Abstoßung	$\bar{x}$	15,606	7,660	14,73	7,25	19,82
	$s\bar{x}$	±6,542	±2,765	±2,781	±0,479	±15,24
	n	9	3	4	4	4
	p	0,02	0,02	0,0004	0,0004	0,13

≠ Diese Werte fallen noch in den unmittelbar postoperativen Zeitraum.

Tabelle 12: LDH-Aktivitäten in den 5 verschieden behandelten Gruppen an den ersten drei postoperativen Tagen und an den letzten 5 Tagen vor Funktionsverlust (mU/ml).

Zeit		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
prae Op.	$\bar{x}$	66,69	70,00	33,12		87,22
	sx	±8,64	±20,00	±4,60		±19,56
	n	8	4	4		4
post Op.	$\bar{x}$	70,87	81,51	105,68	70,70	98,51
	sx	±7,05	±22,80	±30,28	±7,94	±46,15
	n	5	4	3	3	3
1 Tag post Op.	$\bar{x}$	143,17	189,30	255,42	219,24	134,39
	sx	±26,80	±27,00	±91,09	±140,25	±43,57
	n	9	4	3	4	4
2 Tage post Op.	$\bar{x}$	133,60	83,00	91,35	170,38	71,96
	sx	±39,59	±15,50	±22,27	±80,89	±10,70
	n	9	3	4	4	4
3 Tage post Op.	$\bar{x}$	115,18	119,50	66,23	84,60	132,85
	sx	±41,61	±13,50	±16,34	±17,25	±41,12
	n	9	2	4	4	4
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	81,23	84,00	71,25	≠	68,32
	sx	±15,02	±11,07	±27,27		±25,26
	n	4	4	4		3
	p	0,04	0,08	0,43		0,47
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	108,48	96,72	79,72	≠	109,68
	sx	±55,10	±4,86	±40,71		±11,28
	n	7	3	4		4
	p	0,22	0,002	0,36		0,002
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	84,65	125,05	62,64	184,14	99,13
	sx	±27,10	±49,33	±34,68	±108,49	±26,04
	n	7	4	4	3	4
	p	0,25	0,14	0,47	0,12	0,12
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	74,26	44,33	92,58	68,31	135,23
	sx	±13,58	±4,67	±43,36	±17,09	±62,74
	n	9	3	4	3	4
	p	0,28	0,02	0,28	0,42	0,14
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}$	103,74	90,48	73,28	92,34	182,06
	sx	±40,57	±31,63	±10,05	±25,61	±57,24
	n	9	4	4	4	4
	p	0,18	0,23	0,26	0,19	0,047
Tag der Abstoßung	$\bar{x}$	129,12	123,80	192,38	164,43	328,85
	sx	±28,60	±45,90	±22,55	±40,51	±42,10
	n	9	3	4	2	4
	p	0,02	0,14	0,0003	0,012	0,0002

≠ Diese Werte fallen noch in den unmittelbar postoperativen Zeitraum.

Tabelle 13: MDH-Aktivitäten in den 5 verschieden behandelten Gruppen an den ersten drei postoperativen Tagen und an den letzten 5 Tagen vor Abstoßung (mU/ml).

Zeit		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
prae Op.	$\bar{x}$	125,64	53,04	59,04		110,20
		±25,70	±9,61	±7,30		±18,17
	n	8	4	4		4
post Op.	$\bar{x}$	208,58	116,60	193,47	323,90	209,93
		±42,85	±27,60	±50,94	±130,89	±80,15
	n	5	4	3	3	3
1 Tag post Op.	$\bar{x}$	240,73	214,10	768,34	1120,33	155,94
		±41,07	±45,14	±346,68	±873,10	±35,08
	n	9	4	3	4	4
2 Tage post Op.	$\bar{x}$	219,24	344,90	262,60	477,68	114,14
		±56,11	±81,16	±59,88	±200,55	±18,57
	n	9	3	4	4	4
3 Tage post Op.	$\bar{x}$	267,54	273,70	356,72	287,21	168,53
		±90,87	±105,70	±219,11	±192,92	±63,73
	n	9	2	4	4	4
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	89,11	222,23	94,71	≠	79,53
		±4,81	±29,71	±25,61		±22,67
	n	4	3	4		3
	p	0,08	0,002	0,32		0,13
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	204,26	214,97	75,03	≠	100,28
		±116,88	±24,31	±10,70		±19,48
	n	7	3	4		4
	p	0,21	0,0004	0,023		0,38
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	154,46	168,01	68,06	354,24	106,76
		±45,13	00,00	±18,91	±216,52	±28,01
	n	8	1	3	3	4
	p	0,16	0,0003	0,04	0,13	0,43
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	157,78	195,30	91,59	160,72	173,35
		±41,03	±60,93	±16,89	±67,30	±65,96
	n	9	4	4	3	4
	p	0,13	0,08	0,23	0,24	0,14
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}$	187,79	280,37	161,18	323,50	261,76
		±63,59	±40,63	±31,67	±182,45	±139,26
	n	9	3	4	4	4
	p	0,11	0,0004	0,07	0,11	0,14
Tag der Abstoßung	$\bar{x}$	339,39	615,78	462,00	589,14	404,92
		±108,23	±182,23	±98,03	±275,87	±141,55
	n	9	4	4	3	4

≠ Diese Werte fallen noch in den unmittelbar postoperativen Zeitraum.

Tabelle 14: GOT-Aktivitäten in den 5 verschiedenen Gruppen an den ersten drei postoperativen Tagen und an den letzten 5 Tagen vor Abstoßung (mU/ml)

Zeit		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
prae Op.	$\bar{x}$	11,72	6,35	10,19		8,32
		±3,69	±0,67	±2,24		±1,35
	n	8	4	4		4
post Op.	$\bar{x}$	16,13	19,40	14,55	37,40	15,34
		±2,43	±5,40	±2,99	±25,36	±2,16
	n	6	4	3	3	3
1 Tag post Op.	$\bar{x}$	61,41	93,65	49,12	203,93	34,79
		±10,53	±26,71	±14,57	±74,51	±5,04
	n	9	4	3	4	4
2 Tage post Op.	$\bar{x}$	79,47	137,33	77,05	98,32	31,75
		±16,80	±39,18	±34,52	±17,94	±5,68
	n	9	3	3	4	4
3 Tage post Op.	$\bar{x}$	66,62	169,95	71,53	55,40	23,11
		±17,62	±58,05	±21,89	±13,74	±4,46
	n	9	2	4	4	4
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	37,86	56,80	12,53	≠	12,97
		±15,14	±28,10	±3,31		±4,84
	p	0,04	0,08	0,28		0,28
	n	3	2	3		3
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	48,59	84,90	13,09	≠	11,60
		±26,24	±0,00	±2,54		±5,70
	p	0,08	0,005	0,17		0,43
	n	6	1	4		3
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	52,58	72,80	13,18	10,10	14,86
		±19,21	±1,20	±0,81	±0,00	±5,74
	p	0,02	0,005	0,04	0,47	0,22
	n	8	2	4	1	4
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	31,51	51,43	14,30	25,53	18,93
		±8,67	±11,81	±2,80	±14,68	±6,25
	p	0,01	0,002	0,13	0,18	0,08
	n	9	4	4	2	4
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}$	33,81	51,66	21,31	18,51	24,69
		±18,46	±14,56	±4,45	±1,71	±9,44
	p	0,11	0,005	0,02	0,002	0,06
	n	8	5	4	3	4
Tag der Abstoßung	$\bar{x}$	47,79	94,07	69,86	94,25	49,26
		±15,19	±25,55	±17,25	±38,15	±27,85
	p	0,01	0,002	0,002	0,002	0,07
	n	9	3	4	2	4

≠ Diese Werte fallen noch in den unmittelbar postoperativen Zeitraum.

Tabelle 15: GPT-Aktivitäten in den 5 verschieden behandelten Gruppen an den ersten drei postoperativen Tagen und an den letzten 5 Tagen vor Funktionsverlust (mU/ml).

Zeit		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
prae Op.	$\bar{x}$	12,57	7,40	6,72		7,70
	$s\bar{x}$	±5,91	±2,58	±1,89		±1,96
	n	9	4	4		4
post Op.	$\bar{x}$	6,34	7,48	5,07	15,90	5,12
	$s\bar{x}$	±0,90	±1,48	±0,72	±8,89	±1,57
	n	5	4	4	3	3
1 Tag post Op.	$\bar{x}$	15,36	13,95	13,54	35,34	8,35
	$s\bar{x}$	±4,91	±2,27	±3,90	±15,68	±2,22
	n	9	4	3	4	4
2 Tage post Op.	$\bar{x}$	20,37	24,20	12,35	30,02	8,59
	$s\bar{x}$	±5,25	±13,33	±2,80	±10,86	±2,02
	n	8	3	3	4	4
3 Tage post Op.	$\bar{x}$	19,42	70,75	11,23	26,51	7,56
	$s\bar{x}$	±5,67	±17,85	±2,80	±8,74	±2,21
	n	8	2	3	4	4
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	7,30	46,90	5,45	≠	11,77
	$s\bar{x}$	±2,76	±18,73	±1,21		±6,37
	n	4	4	3		3
	p	0,29	0,04	0,08		0,38
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	19,79	81,80	9,07	≠	10,36
	$s\bar{x}$	±5,43	±28,90	±3,33		±3,22
	n	8	2	3		4
	p	0,04	0,01	0,48		0,38
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	21,36	54,40	8,04	20,19	12,00
	$s\bar{x}$	±5,64	±20,40	±2,62	±12,35	±3,06
	n	8	3	3	2	4
	p	0,03	0,02	0,39	0,19	0,24
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	14,55	60,80	8,57	17,58	8,47
	$s\bar{x}$	±2,92	±29,43	±0,96	±5,04	±1,72
	n	9	3	3	3	4
	p	0,08	0,03	0,28	0,08	0,39
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}$	13,53	49,35	9,35	25,11	8,40
	$s\bar{x}$	±2,82	±18,51	±0,67	±11,68	±1,67
	n	9	4	3	4	4
	p	0,11	0,02	0,47	0,07	0,38
Tag der Abstoßung	$\bar{x}$	16,48	78,60	20,20	39,83	11,33
	$s\bar{x}$	±3,66	±23,60	±3,92	±11,22	±2,79
	n	9	3	2	2	4
	p	0,046	0,005	0,01	0,01	0,28

≠ Diese Werte liegen noch im unmittelbar postoperativen Zeitraum.

Tabelle 16: ALD-Aktivitäten in den 5 verschieden behandelten Gruppen an den drei ersten postoperativen Tagen und an den letzten 5 Tagen vor Abstoßung (mU/ml).

Zeit		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
prae Op.	$\bar{x}$	16,13	25,03	16,78		38,45
	$s\bar{x}$	±2,66	±4,41	±3,38		±8,13
	n	7	4	4		4
post Op.	$\bar{x}$	25,08	36,64	21,86	27,58	33,27
	$s\bar{x}$	±2,20	±11,49	±4,43	±2,14	±4,69
	n	5	4	3	3	3
1 Tag post Op.	$\bar{x}$	50,38	113,20	195,08	125,48	47,47
	$s\bar{x}$	±7,32	±41,44	±99,28	±42,04	±10,76
	n	8	4	3	4	4
2 Tage post Op.	$\bar{x}$	66,43	127,27	157,58	79,80	38,98
	$s\bar{x}$	±11,46	±21,30	±89,91	±14,70	±13,76
	n	8	3	4	3	4
3 Tage post Op.	$\bar{x}$	52,20	87,40	96,21	57,75	54,86
	$s\bar{x}$	±7,12	±4,60	±47,43	±10,92	±6,56
	n	8	2	4	4	4
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	42,25	69,00	30,83	≠	29,76
	$s\bar{x}$	±7,82	±11,58	±6,19		±4,30
	n	6	3	3		3
	p	0,04	0,002	0,28		0,34
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	48,08	70,47	35,87	≠	39,90
	$s\bar{x}$	±12,14	±8,18	±5,00		±8,70
	n	7	3	4		4
	p	0,06	0,0004	0,09		0,07
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	49,93	64,32	27,96	39,90	46,42
	$s\bar{x}$	±9,71	±7,04	±1,88	±10,01	±11,27
	n	7	3	3	3	4
	p	0,02	0,0004	0,38	0,02	0,08
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	40,96	56,00	29,85	53,20	83,74
	$s\bar{x}$	±2,97	±14,60	±2,25	±13,06	±17,02
	n	8	3	4	3	4
	p	0,002	0,04	0,23	0,04	0,002
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}$	36,79	89,17	34,13	38,85	48,10
	$s\bar{x}$	±7,05	±24,33	±0,61	±9,53	±7,18
	n	8	3	4	3	4
	p	0,11	0,01	0,04	0,14	0,008
Tag der Abstoßung	$\bar{x}$	55,39	110,80	69,13	109,20	49,78
	$s\bar{x}$	±10,81	±25,16	±5,83	±35,70	±4,86
	n	8	3	4	2	4
	p	0,01	0,002	0,0005	0,02	0,0005

≠ Diese Werte fallen noch in den unmittelbar postoperativen Zeitraum.

Tabelle 17: Zunahmen der Herzgewichte vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum Tag der Abstoßung, angegeben in % der Ausgangsgewichte vor der Transplantation als Mittelwerte und deren Standardabweichungen innerhalb der 5 verschieden behandelten Gruppen.

Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
108,63	52,38	114,85	155,47	89,16
±8,96	±7,65	±16,06	±30,90	±18,15

Tabelle 18: Gewichtszunahmen der Transplantate, die zum gleichen Zeitpunkt abgestoßen wurden, angegeben in % der Ausgangsgewichte vor der Transplantation als Mittelwerte und deren Standardabweichungen.

Tag der Abstoßung	Anzahl der Transplantate	Zunahme (%)
3. Tag post Op.	n = 3	51,45 ±20,80
5. " " "	n = 4	79,67 ±18,62
6. " " "	n = 3	86,43 ±14,85
7. " " "	n = 4	120,46 ±23,90
8. " " "	n = 3	100,06 ±10,48
9. " " "	n = 1	57,30
10. " " "	n = 3	128,03 ±1,65
11. " " "	n = 1	193,70
12. " " "	n = 2	85,93 ±39,14
14. " " "	n = 1	19,02
15. " " "	n = 1	149,80
29. " " "	n = 1	54,00

Tabelle 19: Verhalten der Leukocyten in den letzten 5 Tagen vor Abstoßung. Für die verschiedenen Gruppen sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Absolutzahlen pro cmm angegeben.

		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	20000	22000	11950	24600	19050
	$s_{\bar{x}}$	±1000	±2483	±1153	±0	±3850
	n	3	3	4	1	3
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	17400	15433	12575	23400	23250
	$s_{\bar{x}}$	±3472	±3534	±2353	±0	±4058
	n	5	3	4	1	4
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	17343	14450	13050	19200	21825
	$s_{\bar{x}}$	±3005	±3750	±2944	±2000	±4522
	n	7	2	4	2	3
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$	19322	13800	13300	20183	16625
	$s_{\bar{x}}$	±1773	±1300	±3509	±1547	±3934
	n	9	2	4	3	4
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}$	16700	18300	14325	20463	14600
	$s_{\bar{x}}$	±1293	±4210	±3138	±1955	±951
	n	9	3	4	4	4
Tag der Abstoßung	$\bar{x}$	17578	18700	16875	21050	25875
	$s_{\bar{x}}$	±1393	±8900	±3020	±2376	±4061
	n	9	2	4	4	4

Tabelle 20: Verhalten der Lymphocyten in den letzten 7 Tagen vor Abstoßung. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Absolutzahlen pro cmm, p und n.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
7 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$=2871 ±766 p=0,12 n=4	2853 ±1467 p=0,29 n=2	2132 ± 720 p=0,46 n=4		3990 ±2634 p=0,23 n=2
6 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$=3491 ±1528 p=0,18 n=4	1653 ±0 p=0,02 n=1	1341 ±271 p=0,02 n=4		4141 ±213 p=0,0001 n=2
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$=2559 ±641 p=0,23 n=7	2416 ±852 p=0,33 n=4	1051 ±242 p=0,002 n=4	2771 ±1831 p=0,25 n=3	3310 ±625 p=0,03 n=4
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$=1914 ±302 p=0,39 n=9	1844 ±44 p=0,14 n=2	1098 ±175 p=0,0004 n=4	2878 ±1183 p=0,24 n=3	5021 ±731 p=0,0004 n=4
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$=2326 ±414 p=0,27 n=8	1991 ±465 p=0,46 n=3	1734 ±417 p=0,24 n=4	3845 ±409 p=0,02 n=3	3466 ±1474 p=0,18 n=4
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$=3111 ±412 p=0,01 n=9	2070 ±180 p=0,47 n=2	1013 ±292 p=0,003 n=4	2363 ±167 p=0,11 n=4	3734 ±559 p=0,004 n=4
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}$=2520 ±170 p=0,02 n=9	1131 ±220 p=0,002 n=3	1176 ±161 p=0,0005 n=4	5553 ±1420 p=0,01 n=4	3052 ±449 p=0,02 n=4
Tag der Abstoßung	$\bar{x}$=2061 ±231 p=0,48 n=10	3909 ±2438 p=0,23 n=2	1637 ±430 p=0,23 n=4	6448 ±1201 p=0,0005 n=4	3411 ±748 p=0,04 n=4

Tabelle 21: Verhalten der Thrombocyten in den Gruppen A, B, C, E in den letzten 7 Tagen vor Abstoßung. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Absolutzahlen pro cmm Blut, p und n.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe E
7 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$ 190000 ±55744 p=0,50 n=3	165000 ±5015 p=0,075 n=2	213750 ±52495 p=0,17 n=4	180000 ±20000 p=0,34 n=2
6 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$ 176600 ±57900 p=0,40 n=3	170000 ±0 p=0,10 n=1	191000 ±38004 p=0,49 n=4	188750 ±28106 p=0,48 n=4
5 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$ 138333 ±26194 p=0,048 n=3	175000 ±35000 p=0,35 n=2	187000 ±21830 p=0,45 n=4	207500 ±7500 p=0,18 n=4
4 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$ 176000 ±26643 p=0,32 n=5	125000 ±5000 p=0,0005 n=2	148000 ±21367 p=0,07 n=4	138000 ±16853 p=0,02 n=4
3 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$ 187500 ±15753 p=0,44 n=6	146667 ±20277 p=0,048 n=3	119800 ±14603 p=0,004 n=4	183000 ±9165 p=0,33 n=4
2 Tage vor Abstoßung	$\bar{x}$ 207500 ±17946 p=0,24 n=6	155000 ±15000 p=0,075 n=2	156400 ±25515 p=0,13 n=4	187000 ±18139 p=0,44 n=4
1 Tag vor Abstoßung	$\bar{x}$ 179167 ±26700 p=0,36 n=6	120000 ±30000 p=0,025 n=2	176600 ±38179 p=0,37 n=4	162000 ±18276 p=0,12 n=4
Tag der Abstoßung	$\bar{x}$ 152000 ±12841 p=0,035 n=5	120000 ±10000 p=0,0005 n=2	125600 ±14556 p=0,0025 n=4	147500 ±12500 p=0,02 n=4

Tabelle 22: Enzymnormalwerte (mU/ml)

	CPK	LDH gesamt	GOT	GPT	ALD	n
O. BACHMANN et al.	1	80 - 200	5 - 13	2 - 12	---	23
M. CLAUVEL et al.	59 ± 32	95 ± 63	15 ± 5	17 ± 9	---	15
C. HERFARTH	---	67 ± 23	7 ± 3	10 ± 4	12 ± 4	14
F. LARGIARDER et al.	0 - 1	0 - 190	5 - 13	5 - 12	---	12
Eigene Werte	1,5±0,3	65±7,6	10±1,5	9 ± 2	26,9±3,5	26

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ABAZA, H.M., B. NOLAN, J.G. WATT, M.F.A. WOODRUFF:
   Effect of antilymphocytic serum on the survival of renal homotransplants in dogs.
   Transplantation 4:618 (1966)

2. ABBOTT, W.M., H.B. OTHERSON, A.P. MONACO, R.L. SIMMONS, M.L. WOOD, P.S. RUSSELL:
   Prolonged survival of renal allografts in dogs with antilymphocyte serum.
   Surg. Forum 17:228 (1966)

3. AMELUNG, D., L.HOFMANN, L. OTTO:
   Untersuchungen zur Haltbarkeit der Fermentaktivität im Serum.
   Dtsch. med. Wschr. 91:851 (1966)

4. ANGELL, W.W., C. RIKKERS, E. DONG, N.E. SHUMWAY:
   Canine cadaver heart; procurement, resuscitation and storage.
   In: Organ Perfusion and Preservation, S. 363, Ed: J.C. NORMAN, Meredith Corp., New York 1968

5. ANTOINE, B., T. NEVEU, J.F. BACH, M. DARDENNE:
   Activité immunoprécipitante de sérums antilymphocytes. Corrélations avec d'autres effets.
   In: Advance in Transplantation, Proc. of the first Intern. Congress of the Transplantation Soc., Paris, June 27 - 30, 1967, S. 123, Munksgaard, Copenhagen 1968

6. BACHMANN, O., F. LAGARDIER:
   Serum enzymes during cardiac allograft rejection.
   Z. ges. exp. Med.

7. BACHMANN, O., D. QUENTIN, A. SENNING, F. LAGARDIER:
   Serum enzymes during cardiac allograft rejection. Europ. surg. Res. 1:207 (1969)

8. BÄR, U., S. OHLENDORF:
   Studien zur Enzymelimination (I. Halbwertszeit einiger Zellenzyme beim Menschen).
   Klin. Wschr. 48:776 (1970)

9. BARNARD, C.N.:
   Human cardiac transplantation. First two operations.
   Amer. J. Cardiol. 22:584 (1968)

10. BARNARD, C.N.:
Human heart transplantation: The diagnosis of rejection.
Amer. J. Cardiol. 22:811 (1968)

11. BARNARD, C.N.:
Clinical heart transplantation. In: Organ transplantation today, S. 248.
N.A. MITCHISON, J.M. GREEP, J.C.M. HATTINGA VERSCHURE,
Excerpta medica foundation, Amsterdam 1969

12. BARNARD, C.N.:
5. The diagnosis and the treatment of rejection. In:
Experience with human heart transplantation, S. 149,
SHAPIRO, Durban Butterworths 1969

13. BASSENGE, E., C. CHIBA, M. ROSENBLATT, R.J. BING:
Einfluß einer durch Autoimmunreaktion hervorgerufenen Lymphopenie auf die Transplantatabstoßung beim Hund.
Klin. Wschr. 45:594 (1967)

14. BEISENHERZ, G., H.J. BOLTZE, Th. BÜCHER; R. CZOK, K.H. GARBADE, E. MEYER-ARENDT, G. PFLEIDERER:
Diphosphofructo-Aldolase, Phosphoglyceraldehyd-Dehydrogenase, Milchsäure-Dehydrogenase und Pyruvatkinase aus Kaninchenmuskel in einem Arbeitsgang.
Z. Naturforsch. 8b:555 (1953)

15. BERGMEYER, H.U.:
Stabilität von Metaboliten und Enzymen im Probematerial.
In: Methoden der enzymatischen Analyse, S. 136, H.U. BERGMEYER, Verlag Chemie, Weinheim 1970

16. BERGMEYER, H.U., E. BERNT:
Malatdehydrogenase: UV-Test; In: Methoden der enzymatischen Analyse, S. 575, H.U. BERGMEYER, Verlag Chemie, Weinheim 1970

17. BING, R.J., C. CHIBA, A. CHRYSOHON, S. GUDBJARNASON, P.L. WOLF:
Metabolic, histologic and histochemical aspects of the homografted heart.
Trans. Ass.amer. Physicians 74 (1961)

18. BING, R.J.:
Extracorporeal Circulation, S. 363, Charles G. THOMAS, Springfield, Ill. 1958

19. BLAIR, E., E. NYGREN, R.A. COWLEY;
A spiral wire technique for producing gradually occlusive coronary thrombosis.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 48:476 (1964)

20. BLOCH, J.H., W.G. MANAX, R.G. LILLEHEI:
Heart preservation in vitro with hyperbaric oxygenation and hypothermia.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 48:969 (1964)

21. BLUMENSTOCK, D.A., H.B. HECHTMAN, J.A. COLLINS, A. JARETZKI, J.D. HOSBEIN, W. ZINGG, J.H. POWERS:
Prolonged survival of orthotopic homotransplants of the heart in animals treated with methotrexate.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 46:616 (1963)

22. BLUMENSTOCK, D.A., J.A. COLLINS, H. B. HECHTMAN, D.J. HOSBEIN, E.D. THOMAS, J.W. FERREBEE:
Late results of homotransplantation of the lung in dogs.
Dis. Chest 45:484 (1964)

23. BRENDEL, W., W. LAND:
Überraschende Ergebnisse durch i.-v.-Therapie mit ALS bei Organtransplantationen.
Dtsch. med. Wschr. 48:2309 (1968)

24. BRETSCHNEIDER, H.C.:
Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 30:11 (1964)

25. BRUNS, H.F., H.U. BERGMEYER:
Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase. In: Methoden der enzymatischen Analyse, S. 724, H.U. BERGMEYER, Verlag Chemie, Weinheim 1962

26. BURDETTE, W.J., A. AL-SHAMMA:
Changes in high energy phosphates during cardiac arrest.
Arch. Surg. 85:4 (1962)

27. CACHERA, J.P., M. LACOMBE, BUI-MONG-HUNG, J. LACASSAGNE, Y. CREPIN, A. HATTAWAY:
Allogenic grafts of the heart in dogs trated with an anti-dogantilymphocyte serum or globulin.
Europ. surg. Res. 1:26 (1969)

28. CACHERA, J.P., M. LACOMBE, BUI-MONG-HUNG, J. LEANDRI, S. HARADA, Ch. DUBOST:
Azathioprine et survie après homotransplantation orthotopique du coeur conservé chez le jeune chien. In: Advance in Transplantation, S. 667, J. DAUSSET, J. HAMBURGER, G. MATHE; Munksgaard, Copenhagen 1968

29. CACHERA, J.P., M. LACOMBE, BUI-MONG-HUNG, M. VIGANO, J. LEANDRI, D. LAURENT, Ch. DUBOST:
Transplantation orthotopique du coeur: Premiers resultats experimentaux.
Mem. Ac. Chir. 92:376 (1966)

30. CACHERA, J.P.:
5. The diagnosis and the treatment of rejection, S. 149 in: Experience with human heart transplantation, R. SHAPIRO, Durban Butterworths, 1969

31. CALNE, R.Y.:
Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by purine analogs.
Transplant. Bull. 28:65 (1961)

32. CARREL, A., C.C. GUTHRIE:
The transplantation of veins and organs.
Amer. Med. 10:1101 (1905)

33. CHEW, W.B., J.S. LAWRENCE:
Antilymphocytic serum.
J. Immunol. 33:271 (1937)

34. CHIBA, C., J. YAMANAKA, E.I. ZALESKI, P.I. WOLF, R.J. BING:
Studies on the transplanted heart. Role of gammaglobulin in transplantation immunity.
Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 114:637 (1963)

35. CHIBA, C., P.L. WOLF, S. GUDBJARNASON, A. CHRYSOHON, H. RAMOS, B. PEARSON, R.J. BING:
Studies on the transplanted heart. Its metabolism and histology.
J. exp. Med. 115:853 (1962)

36. CHRISTIAN, H.A., T.F. LEEN:
Some further observations on leucocytotoxins.
Boston med. surg. J. 152:397 (1902)

37. CINADER, B., J.M. DUBERT:
Specific inhibition of response to purified protein antigens.
Proc. roy. Soc. B. 146:18 (1056)

38. CLAMAN, H.N.:
Tolerance to a protein antigen in adult mice and the effect of nonspecific factors.
J. Immunol. 91:833 (1963)

39. CLAUVEL, M., K. SCHWARTZ, Y. CREPIN, J.P. CACHERA:
Enzyme profiles after heart transplantation.
Nature 220:5166:483 (1968)

40. CLEVELAND, R.J., R.R.LOWER:
Transplantation of canine cadaver heart after short-term preservation.
Transplantation 5:904 (1967)

41. COLOMBO, J.P., R. RICHTERICH, E. ROSSI:
Serum-Kreatinin.Phosphokinase: Bestimmung und diagnostische Bedeutung.
Klin. Wschr. 40:37 (1962)

42. COOLEY, D.A., G.L. HALLMAN, R.D. BLOODWELL, J.J. NORA, R.D. LEACHMAN:
Human heart transplantation: Experience with twelve cases.
Amer. J. Cardiol. 22:804 (1968)

43. COOLEY, D.A., B.J. MESSMER, G.L. HALLMAN, R.D. BLOODWELL, J.J. NORA, R.D. LEACHMAN:
Die Herztransplantation als Behandlungsmöglichkeit der schweren Coronarinsuffizienz.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 325:200 (1969)

44. COOLEY, D.A.:
5. The diagnosis and the treatment of rejection, In:
Experience with human heart transplantation, S. 149,
R. SHAPIRO, Durban Butterworth 1969

45. CROSBY, J.K., W.A. REED:
Heart transplantation: The effect of pretreatment with antilymphocytic serum.
Amer. J. Surg. 118:983 (1969)

46. DAUSSET, J., F.T. RAPAPORT:
Transplantation antigen activity of human blood platelets.
Transplantation 4:182 (1966)

47. DENMAN, A.M., P. FRENKEL;
Studies of the effect of induced immune lymphopenia.
I. Enhanced effects of rabbit-anti-rat lymphocyte globulin in rats tolerant to rabbit immunoglobulin-G.
J. Immunol. 99:498 (1965)

48. DE PASQUALE, N.P., G.E. BURCH, E. PENA, K. REEMTSMA:
Electrocardiographic studies in homologous canine heart transplantations.
Circulat. Res. 16:197 (1965)

49. DEUTSCHE WELLCOME GmbH: In: IMUREL, Literatur I:
Ein Überblick über seine Erprobung als immunsuppressives und entzündungshemmendes Präparat bei der Behandlung von autoimmunen und chronisch entzündlichen Krankheiten,
S. 15, S. 18, S. 24, S. 36

50. DIXON, F.J., P.H. MAURER:
Immunologic unresponsiveness induced by protein antigen.
J. exp. Med. 101:245 (1955)

51. DOWNIE, H.G.:
Homotransplantation of the dog heart.
Arch. Surg. 66:624 (1953)

52. DRESSER, D.W., G. GOWLAND:
Immunological paralysis induced in adult rabbits by small amounts of protein antigen.
Nature 203:733 (1964)

53. DRESSER, D.W.;
Specific inhibition of antibody production.
II. Paralysis induced in adult mice by small quantities of protein antigen.
Immunology 5:378 (1962)

54. DUREAU, G., W. SCHILT, G. KHALID, S. SAMUELS, A. KANTROWITZ, J. CABASSON, H.A. JOOS, H.R. COTTLE:
Le rôle de histocompatibilité dans l'homotransplantation cardiaque chez le chiot. In: Advance in Transplantation, S. 675, J. DAUSSET, J. HAMBURGER, G. MATHE, Munksgaard, Copenhagen 1968

55. ENGLHARDT, A.:
Enzymmuster der weißen Blutzellen Gesunder.
Klin. Wschr. 42:1141 (1964)

56. FATEH-MOGHADAM, A., M. KNEDEL, R. PICHLMAYR, Ch. MORELL:
Zur Frage der Antikörperspezifität von heterologem Antilymphozytenserum.
Klin. Wschr. 46:1092 (1968)

57. GOTT, V.L., D.M. LONG, J.A. JOHNSON, M.M. BARLETT, C.W. LILLEHEI:
Glycogen, lactic acid and high energy phosphate levels during hypothermic arrest of human heart.
Circulation 20:703 (1959)

58. GOWANS, J.L., D.D. McGREGOR:
The immunological activities of lymphocytes.
Progr. Allergy 9:1 (1965)

59. GRAY, J.G., A.P. MONACO, P.S. RUSSELL:
Heterologous mice antilymphocyte serum to prolong skin homografts.
Surg. Forum 15:142 (1964)

60. GRAY, J.G., A.P, MONACO, M.L.WOOD, P.S. RUSSELL:
Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice.
I. In vitro and in vivo properties.
J. Immunol. 96:217 (1966)

61. GREENBERG, J.J., L.H. EDMUNDS, R.B. BROWN:
Myocardial metabolism and postarrested function in the cold and chemically arrested heart.
Surgery 48:31 (1960)

62. HALLER, J.D., M.M. CERRUTTI:
Heart transplantation in man: Compilation of cases II.
Amer. J. Cardiol. 24:554 (1969)

63. HANAN, R., Y. OYAMA:
Inhibition of antibody formation in mature rabbits by contact with antigen at an early age.
J. Immun. 73:49 (1954)

64. HARDY, J.D., C.M. CHAVEZ, F.D. KURRUS, W.A. NEELY, S. ERASLAN, M.D. TURNER, L.W. FABIAN, T.D. LABECKI:
Heart transplantation in man. Developmental studies and report of a case.
J. Amer. med. Ass. 188:1132 (1964)

65. HARDY, M.A., J. GUINT, A.P. MONACO:
Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice.
V. Effect of prior administration of normal or antilymphocyte rabbit-gamma-globulin.
Transplantation 9:487 (1970)

66. HERFARTH, C.:
Direktes Lebertrauma und Enzymaktivitätsverhalten.
Bruns Beitr. klin. Chir. 216:460 (1968)

67. HINCHEY, E.J., J.Q. BLISS:
The prolongation of canine ranal homograft survival by heterologous serum.
Canad. med. Ass. J. 95:1169 (1966)

68. HOWARD, R.J., S.F. DOUGHERTY, S.E. MERGENHAGEN:
Prolongation of skin homograft by rabbit antimouse lymphocyte serum in mice rendered tolerant to rabbit Gamma-globulin.
J. Immunol. 101:301 (1968)

69. IMAI, S., A.L. RILEY, R.M. BERNE:
Effect of ischemia on adenine nucleotides in cardiac and sceletal muscle.
Circulat. Res. 15:443 (1964)

70. IWASAKI, Y., K.A. PORTER, J.R. AMEND, T.L. MARCHIORO, V. ZÜHLKE, T.E. STARZL:
The preparation and testing of horse antodog and anti-human antilymphoid plasma or serum and its protein-fractions.
Surg. Gyn. Obstet. 124:1 (1967)

71. JAMES, K., N.F. ANDERSON:
Effect of antirat lymphocyte antibody on humoral formation.
Nature 213:1195 (1967)

72. JEEJEEBHOY, H.F.:
The erlationship of lymphopenia production and lymphocyte agglutinating and cytotoxic antibody titers to the immunosuppressive potency of heterologous antilymphocyte plasma.
Transplantation 5:1121 (1967)

73. JIN, F.:
Experimental studies on homologous heart transplantation: I. Techniques of the transplantation. The behaviour of the transplanted heart.
Tohoku J. exp. Med. 72:10 (1960)

74. KAHN, D.R., E.A. CARR, H.A. OBERMAN, M.M. KIRSH, J.H. DUFEK, W.Y. MOORES, M. CARROLL, O. GAGO, H. SLOAN:
Effect of anticoagulants on the transplanted heart.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 60:616 (1970)

75. KARMEN, A., F. WROBLEWSKI, J.S. LaDUE:
Transaminase activity in human blood.
J. clin. Invest. 34:126 (1955)

76. KASHIWAGI, N., C.O. BRANTIGAN, L. BRETTSCHNEIDER, C.G. GROTH, T.E. STARZL:
Clinical reactions and serological changes after the administration of heterologous antilymphocyte globulin to human recipients of renal homografts.
Ann. intern. Med. 68:275 (1968)

77. KILLEN, D.A., E.A. TINSLEY,:
Diagnosis of experimental intraoperative myocardial infarction by measurement of certain enzymes.
Amer. Heart J. 74:469 (1967)

78. KLEINE, T.O.:
Zur Lokalisation der Creatinkinase in Mitochondrien und Mikrosomen von Skelettmuskel, Herz und Hirnrinde des Menschen.
Klin. Wschr. 43:504 (1965)

79. KLUGE, A., H. HAUG:
Durch Thrombocyten bedingte Enzymaktivitätserhöhungen der LDH, MDH und ALD im menschlichen Serum.
Med. Welt 21/46:1981 (1970)

80. KONDO, Y., F. GRÄDEL, A. KANTROWITZ:
Heart homotransplantation in puppies. Long survival without immunosuppressive therapy.
Circulation 31, Suppl. I:181 (1965)

81. KUHN, E., S.J.WALTER, K. SCHLEZ, M. TREDE, E. FILSINGER:
CPK, GOT, GPT und LDH im Serum bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine.
Langenbecks Arch. klin. Chir, 304:752 (1963)

82. LAMPRECHT, W., G. MICHAL, S. NÄGLE:
Der Stoffwechsel des hypoxischen und anoxischen Herzmuskels.
Klin. Wschr. 39:358 (1961)

83. LANCE, E.M., D.W. DRESSER:
Antigenicity in mice of antilymphocyte gamma-globulin.
Nature 215:488 (1967)

84. LAND, W., J. SEIFERT, A. FATEH-MOGHADAM, U. HOPF, W. BRENDEL: Induktion einer Immuntoleranz gegen Pferdeserum-IgG beim erwachsenen Hund.
Z. ges. exp. Med. 151:117 (1969)

85. LAND, W.:
unveröffentlichte Ergebnisse

86. LAGIARDER, F., A. SENNING, E. TRÄBERT, H. ROSEMUND:
Erfassung der Abstoßung von Herzhomotransplantaten.
Helv. chir. Acta 36:289 (1969)

87. LAWSON, R., L.R. ELLIS, C.B. HODGES:
Antilymphocyte serum in prolongation of renal homografts.
Surg. Forum 17:515 (1966)

88. LAWSON, R., L.R. ELLIS, D. KIRCHHEIM, C.V. HODGES:
The prolongation of canine renal homograft function using antilymphocyte antiserum as an immunosuppresive agent.
Transplantation 5:169 (1967)

89. LEE, S.S., W.R. WEBB:
Metabolism of the isolated normothermic and rewarmed heart.
Surg. Forum 9:284 (1958)

90. LEVEY, R.H., P.B. MEDAWAR:
Nature and mode of action of antilymphocyte antisera.
Proc. nat. Acad. Sci. 56:1130 (1966)

91. LEVEY, R.H., P.B. MEDAWAR:
The mode of action of antilymphocytic serum. In: Antilymphocyte serum, S. 72: G.E.W. WOLSTENHOME and M. O'CONNOR, CIBA-Foundation Study Group Nr. 29, Churchill, London 1967

92. LOWER, R.R., E. DONG, F.S. GLAZENER:
Electrocardiograms of dogs with heart homografts.
Circulation 33:135 (1966)

93. LOWER, R.R., E. DONG, N.E. SHUMWAY;
Long-term survival of cardiac homografts.
Surgery 58:110 (1965)

94. LOWER, R.R., E. DONG, N.E. SHUMWAY:
Suppression of rejection crisis in the cardiac homograft.
Ann. Thorac. Surg. 1:645 (1965)

95. LOWER, R.R., W.H. GRAHAM, K.E. THOMAS, G.L.B. GRINNAN, H.A. KONTOS, V.E. KEMP:
Current state of clinical heart transplantation.
Transpl. Proceed. 3:333 (1971)

96. LOWER, R.R., H.A. KONTOS, J.C. KOSEK, D.H. SEWELL, W.H. GRAHAM:
Experiences in heart transplantation. Technique, physiology and rejection.
Amer. J. Cardiol. 22:766 (1968)

97. LOWER, R.R., N.E. SHUMWAY:
Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart.
Surg. Forum 11:18 (1960)

98. LOWER, R.R., R.C. STOFER, E.J. HURLEY, E. DONG, R.B. COHN, N.E. SHUMWAY:
Successful homotransplantation of the canine heart after amoxic preservation for seven hours.
Amer. J. Surg. 104:302 (1962)

99. LOWER, R.R., R.C. STOFERm E.J. HURLEY, N.E. SHUMWAY:
Complete homograft replacement of the heart and both lungs.
Surgery 50:842 (1961)

100. LOWER, R.R.:
5. The diagnosis and the treatment of rejection. In: Experience with human heart transplantation, S. 149, R. SHAPIRO, Durban Butterworths 1969

101. LOWER, R.R.:
Prospects of heart transplantation. In: Organ transplantation today, S. 238, N.A. MITCHISON, J.M. GREEP, J.C.M. HATTINGA VERSCHURE, Excerpta medica,Foundation, Amsterdam 1969

102. LOWER, R.R.:
Mündliche Mitteilungen, 1968

103. LUISADA, A.A., E. MARCUS:
The behaviour of a transplanted heart.
Cardiologia 25:197 (1954)

104. LYONS, G.W., R.H. DIETZMANN, R.C. LILLEHEI:
On the mechanism of preservation with hyperthermia and hyperbaric oxygen.
Trans. amer. Soc. Art. Int. Organs 12:236 (1966)

105. MANAX, W.G., G.W. LYONS, Z. EYAL, R.C. LILLEHEI:
Cervical heart homotransplantation.
Surgery 58:835 (1965)

106. MANAX, W.G., F. LAGIARDER, R.C. LILLEHEI:
Whole canin organ preservation.
J. amer. med. Ass. 196:1121 (1966)

107. MANN, F.C., J.T. PRIESTLEY, J. MARKOWITZ, W.M. YATER:
Transplantation of the intact mammalian heart.
Arch. Surg. 26:219 (1933)

108. MARCUS, E., S.N.T. WONG, A.A. LUISADA:
Homologous heart grafts: I. Technique of interim parabiotic perfusion. II. Transplantation of the heart in dogs.
Arch. Surf. 66:179 (1953)

109. MATEJICEK, E., M. TAKAC, G. STUBNOVA:
The electrocardiogram of the transplanted heart.
Cardiologia 31:589 (1957)

110. MEISNER, H., E. GAMS, S. HAGL, J.RING, P. SCHMIDT-HABELMANN, E. SEBENING, E. STRUCK:
Experimentelle Erfahrungen mit der Herztransplantation.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 322:668 (1968)

111. MIKAELOFF, P., R. PICHLMAYR, J.P. RASSAT, K. MESSMER, G. TIDOW, M. ETIENNEMARTIN, J. MALLURET, P. BELLEVILLE, A. JOUVENCEAU, J. FALCONNET, J. DESCOTES, W. BRENDEL:
Homotransplantation orthotopique du foie chez le chien. Traitement immuno-dépresseur par sérum antilymphocyte.
Presse méd. 75:1967 (1967)

112. MONACO, A.P., W.M. ABBOTT, H.B. OTHERSON, R.L. SIMMONS, M.L. WOOD, M.H. FLAX, P.S. RUSSELL:
Antiserum to lymphocytes: Prolonges survival of canine renal allografts.
Science 153:1264 (1966)

113. MONACO, A.P., M.L. WOOD, J.G. GRAY, P.S. RUSSELL:
Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice.
J. immunol. 96:229 (1966)

114. MONACO, A.P., M.L. WOOD, B.A. VAN DER WERF, P.S. RUSSELL:
Effects of antilymphocyte serum in mice, dog and man.
In: Antilymphocytic serum, S. 111; G.E.W. WOLSTENHOLME and M. O'CONNOR, CIBA-Foundation Study Group Nr. 29, Churchill, London 1967

115. MONACO, A.P.:
Mündliche Mitteilungen, 1968

116. MOWBRAY, J.:
5. The diagnosis and the treatment of rejection.
In: Experience with human heart transplantation,
S. 149 ff, R. SHAPIRO, Durban Butterworths 1969

117. NÄGLE, S., Th. HOCKERTS, G. BÖGELMANN:
Untersuchungen zum Stoffwechsel des Herzmuskels bei Ischämie.
Klin. Wschr. 41:1020 (1063)

118. NAGAYA, H., H.O. SIEKER:
Lymphopenic effects of ALS.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 121:722 (1966)

119. NEILL, W.A., N. KRASNOW, H.J. LEVINE, R. GORLIN:
Myocardial anaerobic metabolism in intact dogs.
Amer. J. Physiol. 204:427 (1963)

120. PICHLMAYR, R., W. BRENDEL, A. FATEH-MOGHADAM, I. PICHLMAYR, St. THIERFELDER, E. BOCK, Gg. BECK, E. SCHMITT-DIEHL, E. WAGNER, K. DOBBELSTEIN, M. KNEDEL:
Antilymphocyte serum and kidney transplantation.
Le congrès et colloques de l'université de Liège 43:147 (1967)

121. PICHLMAYR, R., W. BRENDEL, I. PICHLMAYR:
Die immunsuppressive Wirkung eines heterologen Antilymphocytenserums.
Z. ges. exp. Med. 143:313 (1967)

122. PICHLMAYR, R., W. BRENDEL, K. WONIGEIT:
Blutbildveränderungen nach Gabe eines heterologen Antihundelymphocytenserums,
Z. ges. exp. Med. 143:305 (1967)

123. PICHLMAYR, R., W. BRENDEL, R. ZENKER:
Erfahrungen mit heterologem Antilymphocytenseren beim Menschen.
Münch. med. Wschr. 110:893 (1968)

124. PICHLMAYR, R., W. LAND, E. WAGNER, J. SEIFERT, A. FATEH-MOGHADAM, M. EULITZ, W. BRENDEL:
Experimentelle Untersuchungen zur Verbesserung der Spezifität von Antilymphocytenseren und ihrer Verträglichkeit.
Klin. Wschr. 47:628 (1969)

125. PICHLMAYR, R.:
Herstellung und Wirkung heterologer Antilymphocytenseren.
Z. ges. exp. Med. 143:161 (1967). Habil.-Schrift a.d. Univ. München 1966

126. REED, W.A., J.K. CROSBY:
Intraabdominal homologous heart transplantation.
Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 131:1357 (1969)

127: REEMTSMA, K., J.P. DELGADO, O. CREECH:
Transplantation of the homologous canine heart:
Serial studies of myocardial blood flow, oxygen consumption and carbohydrate metabolism.
Surgery 47:292 (1960)

128. REEMTSMA, K., W.E. WILLIAMSON, F. IGLESIAS, E. PENA, S.F. SAYEGH, O. CREECH:
Studies on homologous canine heart transplantation:
Prolongation of survival with a floc acid antagonist.
Surgery 52:127 (1962)

129. REEMTSMA, K.:
The heart as a test organ in transplantation studies.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120:778 (1964)

130. REHN, J., E. KÖHNLEIN, U. BRINTZINGER:
Der Einfluß von Herzoperationen auf bestimmte Enzymreaktionen im Blut.
Dtsch. med. Wschr. 86:985 (1961)

131. RICHTERICH, R., F. VERREY, K. STAMPFLI:
Serumenzyme bei Blutspendern, II. Hepatitis-Screening durch Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase.
Schweiz. med. Wschr. 91:1430 (1961)

132. RING, J.:
Erfahrungen mit heterologen Antilymphocytenseren (-globulinen) am Menschen.
Dissertationsarbeit, Universität München 1970

133. ROBISCEK, F., P.W. SANGER, F.H. TAYLOR:
Simple method of keeping the heart "alive" and functioning outside of the body for prolonged period.
Surgery 53:525 (1963)

134. ROSENKRANZ, K.A.:
Über die Serumenzymaktivität nach experimenteller traumatischer Herzschädigung.
Med. Welt 21:1167 (1963)

135. ROTTHAUWE, H.W., M. CEQUEIRO:
Die Haltbarkeit der Serum-kreatin-phosphokinase.
Klin. Wschr. 41:876 (1963)

136. RUSSELL, P.S., A.P. MONACO:
Heterologous antilymphocytic sera and some of their effects.
Transplantation 5:1086 (1967)

137. SACKS, J.H., D.R. FILIPONE, D.M. HUME:
Studies of immune destruction of lymphoid tissue.
I. Lymphocytotoxic effect of rabbit anti-rat-lymphocyte antiserum.
Transplantation 2:60 (1963)

138. SAYEGH, S.F., O. CREECH:
Transplantation of the homologous canine heart.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 34:692 (1957)

139. SCHMIDT, D., J. FICHLER, D. HAMMER, H.C. GABSCH:
Einfluß der Narkose auf die Enzyme im Blutserum.
Anästhesist 16:33 (1967)

140. SCHMIDT, E., F.W. SCHMIDT:
Enzymaustritt aus den Zellen; ALD-Aktivität in menschlichen Organen; Enzymaktivitäten bei Herzinfarkt, in:
Enzymfibel, S. 12, S. 33, S. 71,, Fa. BOEHRINGER, C.F. u. Söhne GmbH, Mannheim 1966

141. SCHMIDD, E., F.W. SCHMIDT:
Untersuchungen über die Alterung von Enzymen in vitro.
IV. Mitteilungen zur Methodik von Enzymbestimmungen in menschlichen Organextrakten und im Serum.
Enzym. biol. clin. 3:80 (1963)

142. SCHRAUT, W.:
Enzymologische Untersuchungen zur Frage der Leberschädigung bei herzchirurgischen Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine.
Dissertationsarbeit Universität München 1971

143. SCHWARTZ, K., M. DE MEDONCA, Y. CREPIN, BUI-MONG-HUNG, J. LEANDRI, J.P. CACHERA:
Enzyme release, a test of myocardial damage after dog allogenic heart homotransplantation and heart preservation.
Europ.Surg. Res. 1:208 (1969)

144. SEBENING, F.:
Chirurgische Behandlung bei Durchblutungsstörungen des Herzens. Therapie und Ergebnisse: Herztransplantation.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 36:173 (1970)

145. SEBENING, F., E. GAMS, W. KLINNERm H. MEISNER, P. SCHMIDT-HABELMANN, E. STRUCK:
Zur Transplantation des Herzens.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 325:200 (1969)

146. SEBENING, F., S. HAGL, H. MEISNER, R. PICHLMAYR, P. SCHMIDT-HABELMANN, E. STRUCK:
Zur Technik und Physiologie heterotop transplantierter Herzen.
Z. ges. exp. Med. 146:320 (1968)

147. SEBENING, F.:
Über klinische und experimentelle Untersuchungen des Myokardstoffwechsels während und nach operativer Korrektur von Herzfehlern.
Habil.-Schrift a.d. Universität München 1965

148. SERCARZ, E., A.H. COONS:
Specific inhibition of antibody formation during immunological paralysis and unresponsiveness.
Nature 184:1080 (1059)

149. SEWELL, D.H., V.E. KEMP, R.R. LOWER:
The epicardial ECG in monitoring cardiac homograft rejection.
Circ. 38, Suppl. 6:176 (1968)

150. SHUJI SEKI, G.C. RASTELLI, J.L. TITUS, G.K. DANIELSON:
An improved method for heterotopic cardiac allografting.
J. surg. Res. 10/8:363 (1970)

151. SHUMWAY, N.E., R.R. LOWER, R.C. STOFER:
Slective hypothermia of the heart in anoxic arrest.
Surg. Gyn. Obstet. 109:750 (1959)

152. SINITSYN, N.P.;
Herztransplantation, S. 7 - 59. Volk und Gesundheit, Berlin 1957 (Russ. Original: Moskau 1948)

153: SISKA, K., V. HOLEC, M. FEDELESOVA, A. ZIEGELHÖFER, J. SLEZAK, V. TREGEROVA:
Investigation on the heterotopically transplanted dog hearts after preservation.
Europ. Surg. Res. 1:198 (1969)

154. SITZMANN, F.G.:
Die klinische Bedeutung der Apfelsäuredehydrogenase.
Med. Klin. 59:1929 (1964)

155. SMITH, R.T., R.A. BRIDGES:
Immunologic unresponsiveness in rabbits produced by neonatal injections of defined antigens.
J. exp. Med. 108:227 (1958)

156. SOLBACH, H.G., A. ENGLHARDT, R. MERTEN:
Unterschiede der Enzymaktivitäten in Serum und Plasma und ihre Bedeutung für die klinische Enzymdiagnostik.
Klin. Wschr. 40:1136 (1962)

157. STANSEL, H.C., E.O. TERINO:
A single-anastomosis heterotopic cardiac homotransplant.
Arch. Surg. 90:444 (1965)

158. STARZL, T.E., T.L. MARCHIORO, D.T. ROWLANDS, C.H. KIRKPATRICK, E.W.C. WILSON, D. RIFKIND, W.R. WADDELL:
Immunosuppression after experimental and clinical homotransplantation of the liver.
Ann. Surg. 160:411 (1964)

159. STARZL, T.E., K.A. PORTER, Y. IWASAKI, T.L. MARCHIORO, N. KASHIWAGI:
The use of heterologous antilymphocyte globulin in human renal homotransplantation, In: Antilymphocytic Serum, S. 4, G.W.E. WOLSTENHOLME and M. O'CONNOR, CIBA-Foundation Group Nr. 29, Churchill, London 1967

160. SÜDHOF, H., E. WÖTZEL;
Über die Haltbarkeit von zur Enzymbestimmung vorgesehenen Serumproben.
Klin. Wschr. 38:1165

161: TANZER, M.L., C. GILVARG:
Creatine and creatine kinase measurement.
J. biol. Chem. 234:3201 (1959)

162. TERASAKI, P.J., D.L. VREDEVOE, K.A. PORTER, M.R. MICKEY, T.L. MARCHIORO, T.D. FARIS, T.J. HERRMANN, T.E. STARZL:
Serotyping for homotransplantation: V. Evaluation of a matching scheme.
Transplantation 4:688 (1966)

163. THORN, W.:
Metabolitkonzentrationen im Herzmuskel unter normalen, hypoxischen und anoxischen Bedingungen.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 27:76 (1961)

164. TREPEL, F., G. GERSTMAIR, R. WAUBKE, H. PICHLMAYR, H. BEGEMANN:
Beziehungen zwischen der Abstoßung homologer Hauttransplantate und verschiedenen Lymphocytentypen im peripheren Blut.
Hämatologia 1:119 (1967)

165. VANDERBECK, R.B., T.D. KING, M.S. SPACK, P.A. EBERT:
Electrophysiologic observations during rejection of dog heart transplants.
Surg. For. 19:233 (1968)

166. WAKSMAN, B.H., S. ARBOUYS, B.G. ARNASON:
The use of specific"lymphocyte antisera" to inhibit hypersensitive reactions of the delayed type.
J. exp. Med. 114:997 (1961)

167. WALLER, H.D., G.W. LÖHR, F. GRIGNANI, R. GROSS:
Über den Energiestoffwechsel normaler menschlicher Thrombocyten.
Thromb. Diath. haemorrh. (Stuttgt.) 3:520 (1959)

168. WEBB, W.R., H.S. HOWARD, W.A. NEELY:
Practical methods of homologous cardiac transplantation.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 37:361 (1959)

169. WEBB, W.R., H.S. HOWARD:
Restoration of function of refrigerated heart.
Surg. Forum 8:302 (1957)

170. WESOLOWSKI, S.A., J.F. FENNESSEY:
Pattern of failure of the homografted canine heart.
Circulation 8:750 (1953)

171. WHISNANT, J.P., C.H. MILLIHAN, K.G. WAKIM, G.P. SAYRE:
Collateral circulation of the brain of the dog following bilateral ligation of the carotid and vertebral arteries.
Amer. J. Physiol. 186:275 (1956)

172. WILLMANN, V.L., T. COOPER, C.R. HANLON:
Mechanism of cardiac failure after excision and reimplantation of the canine heart.
Surg. Forum 13:93 (1962)

173. WITT, J., H. MÜLLER, W. KÜNZER:
Vergleichende Stoffwechseluntersuchungen an Thrombocyten aus Neugeborenen-und Erwachsenenblut.
Klin. Wschr. 44:726 (1966)

174. WOODRUFF, M.F.A., N.F. ANDERSON:
The effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120:119 (1964)

175. WOODRUFF, M.F.A.;
Transplantation of tissues and organs, S. 100;
Charles C. THOMAS, Springfield, Ill. 1960

176. WOODRUFF, M.F.A.:
Antilymphocyte serum: Summary and further observations.
Transplantation 5B1127 (1967)

177. WOOD, M.L.:
Effect of rabbit antilymphocyte gamma-globulin in mice tolerant or sensitized to normal rabbit gamma-globulun.
Transplantation 9:122 (1970)

178. WROBLEWSKI, F., J.S. LA DUE:
Lactic dehydrogenase activity,in blood.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 90:210 (1955)

179. WROBLEWSKI, F., J.S. LA DUE:
Serum glutamic pyruvat transaminase in cardiac with hepatic disease.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 91:569 (1956)

180. WROBLEWSKI, F., C.ROSS, K. GREGORY:
Isoenzymes and myocardial infarction.
New Engl. J. Med. 263:531 (1960)

181. YOUNG, L.E., W.A. O'BRIAN, G. MILLER, S.N. SWISHER, D.M. ERVIN, R.M. CHRISTIAN, C.L. YUILE:
Erythrocyte-isoantibody reactions in dogs.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 13:209 (1951)

182. ZENKER, R., W. KLINNER, F. SEBENING:
Betrachtung zur Transplantation des Herzens.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 326:1 (1969)

Herrn Prof. Dr. R. Zenker danke ich dafür, daß ich diese Arbeit in seiner Klinik durchführen konnte.

Bei Herrn Prof. Dr. F. Sebening bedanke ich mich besonders, weil er mich zur Bearbeitung dieses Themas ermuntert und mich stets dabei unterstützt hat.

Das Antilymphocytenserum sowie die sensibilisierten und toleranten Versuchstiere wurden uns freundlicherweise vom Institut für Chirurgische Forschung an der Chir. Univ.-Klinik München zur Verfügung gestellt. Dafür danke ich Herrn Prof. Dr. W. Brendel (Direktor des Instituts für Chir. Forschung), Herrn Prof. Dr. R. Pichlmayr und Herrn Dr. W. Land.

Mein Dank gilt auch Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Meisner, Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Struck, Herrn Dr. P. Schmidt-Habelmann sowie Herrn Dr. S. Hagl für die Unterstützung bei der Durchführung der Transplantationsversuche.

Für die freundliche Hilfe bei den immunologischen und biochemischen Messungen möchte ich mich bei Frau E. Denkert, bei Frau A. Richter und bei Fr. C. Schülgen herzlich bedanken.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 14. April 1944 als Sohn des Ehepaares Martin und Maria Gams, geb. Kranz, in Dietramszell/Oberbayern geboren.

Von 1950 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Thankirchen. Anschließend verbrachte ich sechs Jahre im Internat des Humanistischen Gymnasiums Schäftlarn und wechselte 1961 in das Humanistische Gymnasium der Abtei Ettal über, wo ich im Juni 1964 die Reifeprüfung ablegte.

Noch im gleichen Jahr nahm ich das Medizinstudium an der Universität München auf, das ich am 19. Februar 1971 mit dem medizinischen Staatsexamen beendete. Ab März 1971 arbeite ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik in München.

Seit September 1969 bin ich verheiratet mit Monika Gams, geb. Miller.